

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

**ADHERENCE K LÉČBĚ VÁPÍKEM A VITAMINEM D U ŽEN  
S POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZOU**

ADHERENCE TO CALCIUM AND VITAMIN D SUPPLEMENTATION  
IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Vedoucí katedry: **Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.**

Školitel: **PharmDr. Magda Vytršalová, Ph.D.**

HRADEC KRÁLOVÉ 2014

RADKA HOLCOVÁ



## **Poděkování**

Úvodem bych chtěla poděkovat své školitelce PharmDr. Magdě Vytřísalové, Ph.D. za motivující vedení diplomové práce, vstřícnost a cenné rady. Dále bych chtěla poděkovat všem, kteří se na průběhu celého projektu podíleli. V neposlední řadě svým rodičům a celé rodině za podporu během studia.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

02.09.2014

Radka Holcová

## **Abstrakt**

### **Adherence k léčbě vápníkem a vitaminem D u žen s postmenopauzální osteoporózou**

Autor: Radka Holcová

Vedoucí diplomové práce: Magda Vytřísalová

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

**Úvod:** Nedostatečná adherence je častým problémem u chronických asymptomatických onemocnění, jakým je osteoporóza a významně ovlivňuje konečný výsledek léčby. Terapeutický úspěch léčby osteoporózy je podmíněn adekvátním přísunem vápníku a vitaminu D. Adherenci k antiresorpční léčbě se věnuje celá řada prací, avšak adherence k léčbě suplementační často uniká pozornosti.

**Cíl práce:** Cílem práce bylo zhodnotit adherenci k suplementační léčbě vápníkem a vitaminem D u žen s postmenopauzální osteoporózou.

**Metodika:** Adherence byla hodnocena dvěma odlišnými metodami – metodou dotazníkového šetření (vlastní výpověď pacientek) a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu Medication Event Monitoring System (MEMS). Tato dílčí analýza multicentrické studie zahrnuje a hodnotí data z Osteologického centra Pardubické krajské nemocnice.

**Výsledky:** Analýza byla provedena u 15 žen (průměrný věk 73 let). Pacientky užívaly jedenkrát denně přípravek Caltrate 600mg/400 IU D<sub>3</sub> po dobu tří měsíců. Adherence za celé sledované období získaná metodou dotazníku činila 100 %. Adherence za celé sledované období získaná metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS dosahovala pouze 30 %.

**Diskuze a závěr:** Adherence k suplementační léčbě byla samotnými pacientkami značně nadhodnocena. Adherence získaná metodou elektronického monitorování byla znepokojivě nízká a nelze ji považovat za dostatečnou. Adherence k suplementační léčbě vápníkem a vitaminem D by měla být i nadále monitorována a vyhodnocována. Je potřeba věnovat větší úsilí k zdůraznění důležitosti suplementační léčby a motivaci pacientek k této léčbě.

## **Abstract**

### **Adherence to calcium and vitamin D supplementation in women with postmenopausal osteoporosis**

Author: Radka Holcová

Supervisor: Magda Vytřísalová

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Department of Social and Clinical Pharmacy

**Introduction:** The insufficient medication adherence is a very frequent problem with chronic asymptomatic diseases as osteoporosis which significantly influences the treatment outcome. The successful osteoporosis therapy is based on adequate supply of calcium and vitamin D. A lot of studies are focused on the adherence to antiresorptive treatment but the adherence to supplementation therapy is rarely evaluated.

**Aims:** The aim of the study was to evaluate the adherence to calcium and vitamin D supplementation in women with postmenopausal osteoporosis.

**Methods:** The adherence was evaluated using two different methods: self-reported questionnaire and the electronic monitoring by bottles type Medication Event Monitoring System (MEMS). This partial analysis of a multicentre study includes and assesses data from Osteocentre in Pardubice Regional Hospital.

**Results:** The analysis was performed with 15 women (the average age of 73). The patients were treated with Caltrate 600 mg/400 IU D<sub>3</sub> once a day for three months. The adherence during the entire period obtained by questionnaire method was 100%. The adherence during the entire period obtained by method of the electronic monitoring by MEMS bottles reached only 30%.

**Discussion and conclusion:** The adherence to the supplementation was significantly overrated by the patients themselves. The adherence obtained by electronic monitoring was alarmingly low and cannot be considered sufficient. The adherence to calcium and vitamin D supplementation should be observed and evaluated in the future. It is crucial to emphasise the importance of the supplementation treatment and motivate patients to this treatment.

## OBSAH

1. Úvod a cíle.....	10
2. Rešeršní část .....	11
2.1. Vitamin D.....	11
2.1.1. Historie.....	11
2.1.2. Vitamin nebo hormon? .....	13
2.1.3. Chemická struktura a klasifikace.....	13
2.1.4. Metabolismus vitaminu D.....	15
2.1.5. Metabolismus vápníku a kostní metabolismus.....	18
2.1.6. Nedostatek vitaminu D .....	19
2.2. Vitamin D a osteoporóza .....	21
2.2.1. Účinek suplementace vápníkem a vitaminem D na rizika zlomenin, změny BMD a rizika pádů.....	21
3. Vlastní výzkum.....	25
3.1. Úvod .....	25
3.2. Metodika .....	26
3.2.1. Uspořádání studie .....	26
3.2.2. Účastníci.....	26
3.2.3. Průběh studie .....	27
3.2.4. Hodnocení adherence.....	28
3.2.5. Cílové parametry .....	29
3.2.6. Statistická analýza .....	29
3.3. Výsledky .....	30
3.3.1. Dotazníkové šetření .....	30
3.3.2. Elektronické monitorování pomocí lékovek typu MEMS .....	32
3.3.3. Porovnání výsledků adherence zjištěné metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS.....	37

3.3.4.	Analýza vztahů mezi výsledky zjištěnými metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS.....	38
3.4.	Diskuze .....	39
3.4.1.	Úvod.....	39
3.4.2.	Dotazníkové šetření .....	39
3.4.3.	Elektronické monitorování pomocí lékovek typu MEMS .....	40
3.4.4.	Porovnání výsledků adherence zjištěné metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS.....	43
3.4.5.	Analýza vztahů mezi výsledky zjištěnými metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS.....	44
4.	Závěr .....	45
5.	Seznam použité literatury.....	46
6.	Přílohy .....	49
6.1.	Dotazník .....	49
6.2.	Vyjádření etické komise .....	50



## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

7-DHC	7 – dehydrocholesterol
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihydroxyvitaminu D
25(OH)D	25-hydroxyvitaminu D
BMD	bone mineral density; hustota kostního minerálu
DBP	vitamin D binding protein; vitamin D vázající protein
DRC	drug regimen compliance
MEMS	Medication Event Monitoring System
PTH	parathormon
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TK	tlak krve
VDR	receptor pro vitamin D
VitD	vitamin D
VitD <sub>2</sub>	vitamin D <sub>2</sub>
VitD <sub>3</sub>	vitamin D <sub>3</sub>

## 1. ÚVOD A CÍLE

Osteoporóza je chronické systémové onemocnění skeletu, při kterém převažuje kostní resorpce nad novotvorbou kosti, což vede k úbytku kostní hmoty a změně mikroarchitektury kosti. Tyto změny mají za následek sníženou mechanickou odolnost a zvýšenou křehkost kosti s následným rizikem zlomeniny. (1,2,3)

Osteoporóza postihuje především postmenopauzální ženy, ale i muže v pokročilém věku. Pro svůj z počátku asymptomatický průběh je někdy označována jako „tichá nemoc“. Často probíhá bez povšimnutí až do první zlomeniny. Právě její asymptomatický průběh znesnadňuje její diagnózu a u pacientů nevzbuzuje potřebnou zodpovědnost k prevenci a léčbě. (2,4)

V současné době jsou základním pilířem léčby osteoporózy antiosteoporotická léčiva v kombinaci se suplementační léčbou vápníkem a vitaminem D. (2) Vitamin D v posledních letech vzbuzuje pozornost u odborníků nejen pro svůj účinek na kostní metabolismus, ale i pro jeho význam v mnoha dalších dějích probíhajících v celém organismu a jeho potenciálnímu využití u jiných onemocnění.

Nedílnou součástí úspěšné léčby osteoporózy je i dodržování léčebného režimu pacienty dle pokynů lékaře (adherence k léčbě). Bohužel to je v dnešní době u osteoporózy velkým úskalím zvláště v případě suplementační léčby. (2,5)

Cílem rešeršní části této práce bylo popsat vitamin D - jeho vývoj, chemickou strukturu, detailní metabolismus, účinky na kostní tkáň, příčiny a důsledky jeho nedostatku a význam v léčbě osteoporózy.

Informace byly získávány především z odborných článků publikovaných v odborných časopisech a z terciální literatury. Odborné články byly vyhledávány především pomocí bibliografické databáze Medline s využitím zejména těchto klíčových slov: vitamin D, cholecalciferol, mechanism of action, metabolism, deficiency, osteoporosis, supplementation, fracture, BMD, fall, adherence.

## 2. REŠERŠNÍ ČÁST

### 2.1. VITAMIN D

#### 2.1.1. Historie

Vitamin D (VitD) patří k nejstarším molekulám na naší planetě. Fytoplankton a zooplankton jej produkují už po dobu 750 milionů let. Velký význam měl VitD v tvorbě a formování skeletu při přechodu organismů z vody na souš. (6)

Objevování VitD je úzce spjato s pozorováním onemocnění, které je způsobeno jeho nedostatkem v organismu. Toto onemocnění se u dětí nazývá křivice, neboli rachitis. U dospělých ho označujeme jako osteomalacii. Křivice je známá již od starověku. V roce 1645 se o této chorobě zmiňuje D. Whister a o pět let později provedl její detailní popis F. Glisson. 18. století mnoho nového v cestě za poznáním VitD nepřineslo. Trousseau a Lasegue pochopili, že osteomalacie a křivice je stejné vyjádření pro téže onemocnění a G. Pommer provedl důkladný histologický a patologický popis kostry postižené křivicí. V roce 1824 D. Scheutte poprvé předepsal na léčbu křivice rybí tuk. (7,8,9)

V roce 1906 Hopkins vyjádřil domněnku o existenci esenciálních dietních faktorů, které jsou nezbytné pro prevenci onemocnění, jako jsou kurděje a křivice. Tuto teorii potvrdil ve svém experimentu v roce 1919 E. Mellanby. Ten provedl experiment se štěňaty, která krmil pouze nízkotučným mlékem a chlebem. Tím u nich vyvolal kostní onemocnění, které pomocí rentgenového vyšetření diagnostikoval jako křivici. Po přidání rybího tuku do potravy, došlo k výraznému zlepšení příznaků tohoto onemocnění. Mellanby se domníval, že za tuto antirachitickou aktivitu je zodpovědný v tučích rozpustný vitamin A. (8,9)

Klíčový experiment provedl v roce 1922 McCollum a jeho spolupracovníci. Pomocí zahřívání a oxidace rybího tuku odstranili vitamin A, ovšem bez toho, aby byla odstraněna i antirachitická aktivita. Složku, která v tuku zbyla a byla zodpovědná za antirachitický účinek, pojmenovali jako VitD. Protože vitaminy A, B a C již byly objeveny. (7,8)

Mezitím byla objevena zcela odlišná léčba křivice a to pomocí UV záření. Po dlouhou dobu se tradovalo, že čerstvý vzduch a slunce pomáhá v léčbě křivice. V roce 1921 Hess a Unger ve svém výzkumu potvrdili, že sezónní výskyt křivice je způsoben kolísáním slunečního svitu během roku. Ve stejné době Chick a její tým uvedly, že sluneční světlo léčí křivici stejně dobře jako rybí tuk. S novým impulsem přišel

Huldschinsky, který usoudil, že stejného efektu by se mělo dosáhnout i s umělým zdrojem ultrafialového záření. Svou domněnku potvrdil v experimentu, kdy ozařoval rtuťovou obloukovou lampou děti trpící křivicí. (8)

Na počátku 20. let 20. století bylo tedy známo, že křivici lze předcházet a léčit pomocí rybího tuku a expozicí ultrafialového záření. Nebylo ovšem jasné, jak spolu tyto dva odlišné procesy souvisí. Až v roce 1924 tři výzkumné laboratoře téměř současně zjistily, že potrava ozářená ultrafialovými paprsky vykazuje antirachitickou aktivitu. První dvě laboratoře dokázaly aktivaci potravy živočišného původu. Třetí z nich uvedla, že obdobný proces probíhá i u potravy rostlinného původu. (8)

V roce 1925 tým amerických vědců izoloval sitosterol z bavlníkového oleje. Sitosterol, podobně jako cholesterol izolovaný z mozku potkanů, nevykazoval antirachitickou aktivitu. Teprve až po ozáření UV paprsky byl antirachitický účinek aktivován. Proto se v této době dospělo k závěru, že prekurzorem účinné látky, která se aktivuje UV zářením, je cholesterol. (8)

Později, v roce 1926, Helbroin pomocí spektrofotometrie v UV oblasti zjistil, že absorpční vrcholy ve spektru prekurzoru VitD neodpovídají spektru cholesterolu. Ve stejné době na otázce struktury prekurzoru VitD spolupracovaly tři vědecké skupiny (z New Yorku, Göttingenu a Londýna). Ty oznámily, že prekurzorem VitD není sám cholesterol, ale látka jemu chemicky příbuzná. Následně zjistily, že touto látkou je ergosterol. Ozářený produkt ergosterolu byl po té čištěn, krystalizován a nakonec pojmenován jako (ergo)kalciferol neboli vitamin D<sub>2</sub> (VitD<sub>2</sub>). (8)

Otázkou zůstalo, jak mohou pomocí slunečního záření získávat VitD živočichové, když ve svém organismu neobsahují ergosterol? Jako odpověď na tuto otázku, německá vědecká skupina izolovala z vepřové kůže sloučeninu 7 – dehydrocholesterol (7-DHC). Zjistili, že tato sloučenina je přítomná i v lidské kůži a potravinách živočišného původu, jako jsou například játra. 7-DHC dále ozařovali pomocí UV-paprsků a produkt ozáření pojmenovali jako cholekalciferol neboli vitamin D<sub>3</sub> (VitD<sub>3</sub>). (8)

### 2.1.2. Vitamin nebo hormon?

VitD se historicky řadí mezi vitaminy rozpustné v tucích. V době svého objevení totiž splňoval kriteria charakteristická pro skupinu vitaminů. Například, že stopové množství těchto látek je potřebné pro normální fungování fyziologických procesů v organismu. Organismus není schopen sám tyto látky syntetizovat a musí je získávat potravou. Dnes už se VitD řadí spíše mezi hormony, a to jak pro jeho původ (tělo si ho dokáže samo syntetizovat v kůži), tak pro jeho účinky (působením přes jaderné receptory ovlivňuje regulaci vápníkového metabolismu a mnohé další pochody v lidském těle). (9,10)

### 2.1.3. Chemická struktura a klasifikace

Vitamin D je souhrnný název pro celou skupinu vitaminů – D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> a D<sub>5</sub>. Z nichž nejvýznamnější pro lidský organismus je VitD<sub>2</sub> (ergokalciferol) a VitD<sub>3</sub> (cholecalciferol). Označení vitamin D<sub>1</sub> je historickým pozůstatkem, ve skutečnosti se jedná pouze o směs ergokalciferolu a lumisterolu. Obvykle se používá toto označení:

vitamin D<sub>1</sub> – směs ergokalciferolu a lumisterolu

vitamin D<sub>2</sub> – ergokalciferol

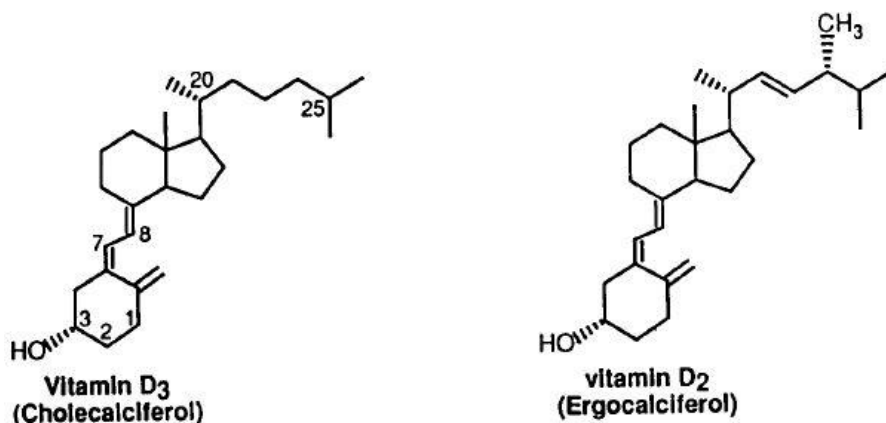
vitamin D<sub>3</sub> – cholecalciferol

vitamin D<sub>4</sub> – 22-dihydroergokalciferol

vitamin D<sub>5</sub> – sitosterol (6,11)

Souhrnně můžeme všechny VitD pojmenovat jako kalciferoly (tj. látky ovlivňující metabolismus vápníku).

VitD se chemicky řadí mezi steroidy. Základní struktura ergokalciferolu a cholecalciferolu je odvozena od ergostanu a cholestanu. Přesněji bychom je měli označit jako secosteroidy, protože kruh B cyklopentanoperhydrofenantrenového skeletu mají otevřený. Ergokalciferol a cholecalciferol se liší strukturou postranního řetězce. V případě ergokalciferolu je zde navíc methylová skupina v poloze 24 a dvojná vazba v poloze 22. (12,13)



Obr. 1 Vzorec cholecalciferolu a ergocalciferolu. Převzato: Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78: 1193-1231

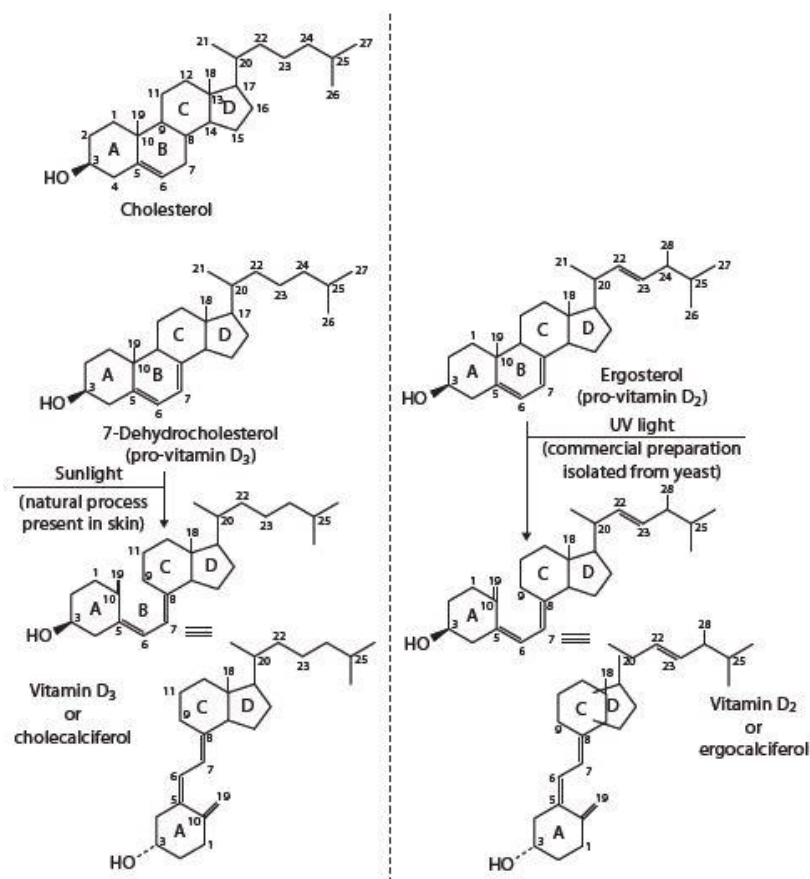
### 2.1.3.1. Ergocalciferol

Ergocalciferol, neboli VitD<sub>2</sub>, je rostlinného původu. Lidské tělo si jej nedokáže samo syntetizovat, a proto ho musí přijímat potravou. Vzniká v houbách a rostlinách z ergosterolu (provitaminu D<sub>2</sub>) pomocí UV B složky ultrafialového záření. Z takto ozářeného ergosterolu vzniká previtamin D<sub>2</sub>, který se pomocí tepla mění na ergocalciferol. Ergocalciferol je často používán jako potravní doplněk nebo se jím fortifikují některé potraviny (např. margariny). Jeho biologická účinnost je ale podstatně nižší než u VitD<sub>3</sub>. (6,12,14)

### 2.1.3.2. Cholecalciferol

Cholecalciferol, označovaný jako VitD<sub>3</sub>, je živočišného původu. Vyšší živočichové a lidé si jej dokážou vytvořit ze 7- dehydrocholesterolu pomocí slunečního nebo umělého ultrafialového záření. 7- dehydrocholesterol je přirozený meziprodukt biosyntézy cholesterolu a v dostatečném množství je obsažen v bazálních a suprabazálních vrstvách kůže. 7- dehydrocholesterol absorbuje UVB záření v rozmezí 280 – 320 nm. To způsobuje izomeraci, která má za následek rozštěpení cyklu B 7- dehydrocholesterolu za vzniku previtaminu D<sub>3</sub>. Působením tepla previtamin D<sub>3</sub> podléhá neenzymatické izomeraci na vitamin D<sub>3</sub>. Přeměna previtaminu na vitamin D<sub>3</sub> trvá přibližně 2,5 hodiny. (6,12,15)

Takto vytvořený cholecalciferol se podílí na více než 90% sérové koncentrace VitD. Celkové množství sérové koncentrace VitD je tvořeno kožní syntézou VitD<sub>3</sub>, dietním příjmem VitD<sub>2</sub> a D<sub>3</sub>, případně suplementací těchto vitaminů. Významné přírodní zdroje VitD<sub>3</sub> jsou tučné ryby, vaječné žloutky a játra. (15)



Obr. 2 Syntéza cholekalciferolu a ergokalciferolu. Převzato: Norman A. The History of the Discovery of Vitamin D and Its Daughter Steroid Hormone. Ann Nutr Metab 2012; 61: 199-206

## 2.1.4. Metabolismus vitaminu D

### 2.1.4.1. Aktivace

Obě formy VitD (cholekalciferol i ergokalciferol) jsou biologicky inaktivní a vyžadují aktivaci hydroxylací v játrech a ledvinách. Na místo aktivace je VitD transportován pomocí vitamin D binding proteinu (DBP, vitamin D vázající protein). (15)

První krok aktivace probíhá v játrech, kde je VitD enzymaticky hydroxylován na uhlíku 25 za vzniku 25-hydroxyvitaminu D (25(OH)D, kacidol). Tato hydroxylace je katalyzována enzymem 25-hydroxylázou, který je součástí systému cytochromu P540. Nejvýznamnější izoformy tohoto cytochromu jsou mikrozomální CYP2R1 a mitochondriální CYP27A. (6,12,15)

Druhý krok aktivace probíhá v ledvinách, kde je celá aktivace zakončena hydroxylací na uhlíku 1 za vzniku 1,25-dihydroxyvitaminu D (1,25(OH)<sub>2</sub>D, kalcitriol). Hydroxylace je katalyzována enzymem 1 $\alpha$ -hydroxylázou (25-hydroxyvitamin D-1 $\alpha$

hydroxylázou), která je součástí CYP27B1. Tento enzym je přísně regulován, protože se jedná o klíčové místo celé aktivace.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  je již konečná hormonálně aktivní forma, někdy označovaná jako D-hormon. (6,12,15)

### **Extrarenální syntéza kalcitriolu**

Některé tkáně jsou schopny si kalcitriol syntetizovat/aktivovat samy, bez pomoci ledvin nebo jater. Keratinocyty, placenta, makrofágy a dendritické buňky obsahují enzym  $1\alpha$ -hydroxylázu, tudíž mohou hydroxylovat  $25(\text{OH})\text{D}$  na  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Některé typy buněk včetně keratinocytů, makrofágů a osteoblastů vykazují  $25$ -hydroxylázovou i  $1\alpha$ -hydroxylázovou aktivitu, která jim umožní metabolizovat  $\text{VitD}_3$  na aktivní  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . (10,15)

#### **2.1.4.2. Transport**

$\text{VitD}$  a jeho metabolity jsou v krvi transportovány pomocí vazebných proteinů. Především pomocí DBP, pouze 12-15 % je přenášeno pomocí albuminu. (12,16)

DBP je členem multigenové skupiny, která zahrnuje také albumin a  $\alpha$ -fetoprotein. Jeho hlavní funkcí je sice vazba a transport  $\text{VitD}$ , ale v těle má také další biologické funkce, jako například vychytávání aktinu, transport mastných kyselin a aktivace makrofágů. (16)

DBP má různou afinitu k jednotlivým metabolitům  $\text{VitD}$ . Nejvyšší afinitu má k metabolitu  $25(\text{OH})\text{D}$ , znatelně nižší afinitu má potom k aktivní formě  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . (16)

Na rozdíl od ostatních vazebných proteinů se DBP nachází v plazmě ve vysoké koncentraci, oproti jeho hlavnímu ligandu  $25(\text{OH})\text{D}$ . Za fyziologických podmínek tvoří téměř všechny cirkulující sloučeniny  $\text{VitD}$  komplexy s vazebnými proteiny, což má velký vliv na jejich farmakokinetiku. Vazba metabolitů na DBP omezuje jejich přístup do cílových buněk, snižuje náchylnost k jaternímu metabolismu a následné biliární exkreci. Tím se prodlužuje jejich poločas v krevním oběhu. (16)

Vysoká koncentrace DBP v plazmě nejspíš také hraje důležitou roli v ochraně proti intoxikaci  $\text{VitD}$ . DBP na sebe navazuje přebytečné volné metabolity  $\text{VitD}$  a může sloužit jako jakási cirkulační nádrž pro tyto metabolity. (16)



#### **2.1.4.3. Působení (biologické zprostředkování aktivity)**

Aktivní forma  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  působí v cílových tkáních prostřednictvím receptorů pro vitamin D (VDR). VDR je nukleární receptor, který se nachází v cílových tkáních, jako jsou například kosti, střeva, příštítná tělíska a mnohé další tkáně.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  působí pomocí VDR genomickým nebo nengenomickým způsobem. (15)

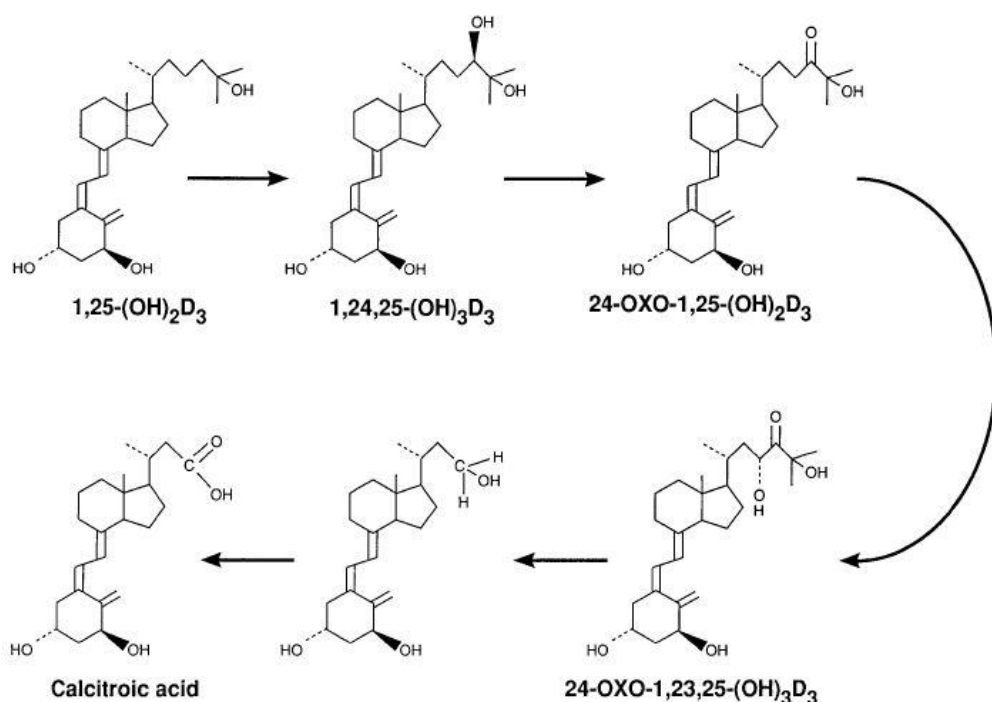
Nengenomické účinky  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  můžeme rozdělit na účinky kalcemické a nekalcemické. Jsou pravděpodobně zprostředkovány pomocí specificky vázaného VDR a trvají pouze několik sekund až minut. Tyto účinky zahrnují rychlé změny ve fosfolipodovém metabolismu, zvýšení extracelulárních hladin vápníku a stimulaci střevního transportu vápníku. (15,17)

Genomické účinky způsobené expresí genu, kde VDR působí jako transkripční faktor, trvají až několik hodin. Po navázání  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  na VDR, dochází k interakci VDR s retinoidním X receptorem (RXR) za vzniku heterodimeru. Tento heterodimer se váže na prvky odpovídající VitD v oblasti promotoru a iniciuje transkripci genu. (12,15,18)

#### **2.1.4.4. Inaktivace (katabolizmus)**

Inaktivace VitD je někdy označována jako C-24 oxidační cesta, kde dochází hydroxylaci a oxidaci na uhlíku C<sub>24</sub>. Tento degradační proces je katalyzován enzymem CYP24 (24-hydroxylázou), který je součástí cytochromu P450. Enzym CYP24 je přítomný především v ledvinách, ale také dalších tkáních charakteristických pro VitD jako jsou např. střeva a kosti. Tento enzym je schopný provádět změny na uhlíku C<sub>24</sub> i C<sub>23</sub>. (12,17,19)

Prvním krokem inaktivace je hydroxylace na uhlíku C<sub>24</sub>. Této hydroxylaci podléhá  $25(\text{OH})\text{D}_3$  i  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  za vzniku  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  a  $1,24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Dále dochází k postupným hydroxylacím a oxidacím na uhlíku C<sub>24</sub> a C<sub>23</sub>, kdy vznikají metabolické produkty obsahující 24-oxo a 23-hydroxy skupiny. V posledním kroku oxidací a štěpením postranního řetězce vzniká kyselina kalcitroová, která je jako inaktivní metabolit vylučována z organismu. (12,17,19)



Obr. 3 C-24 oxidační cesta. Převzato: Jones G, Strugnelli SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78: 1193-1231

### 2.1.5. Metabolismus vápníku a kostní metabolismus

Na regulaci metabolismu vápníku se podílejí tři základní hormony: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Parathormon (PTH) a Kalcitonin. Tyto hormony působí především na střeva, ledviny a kosti. Ve vzájemné souhře udržují konstantní kalcémii (hladinu vápníku v krvi). (7,20,21)

PTH je hormon tvořený v příštinných těliscích. Uvolňuje vápník z kostí a tím zvyšuje kalcémii. Kalcitonin, oproti tomu, hladinu vápníku v krvi snižuje. (7,20)

#### 2.1.5.1. Absorpce vápníku ve střevě

Důležitou funkcí VitD je podpora vstřebávání vápníku ve střevě. Vápník se vstřebává v celé délce tenkého střeva, nejvíce však v oblasti duodena. (7)

VitD indukuje tvorbu calbindinu (kalcium vázajícího proteinu) ve střevním epitelu. Tento protein pracuje v kartáčovém lemu epiteliálních buněk, kde transportuje vápník do buněk cytoplazmy. Vápník se po té pomocí facilitované difúze pohybuje skrz bazolaterální membránu. Rychlost absorpce vápníku je závislá na množství calbindinu. (20,21)

Dalšími mechanismy, kterými ovlivňuje VitD vstřebávání vápníku ve střevě je podpora tvorby kalcium senzitivní ATPázy. Ta umožňuje pumpování vápníku do intersticia. A tvorba alkalické fosfatázy v epiteliálních buňkách. (7,20,21)

### **2.1.5.2. Kostní metabolismus**

Kostní tkáň (kost) je v průběhu života neustále odbourávána a zároveň znovu vytvářena. Na těchto procesech se podílejí dva základní typy buněk – osteoklasty a osteoblasty. Jejich funkce je regulována VitD a PTH. (20)

Osteoblasty jsou buňky tvořící kost. Nacházejí se na povrchu kosti a jsou zodpovědné za produkci kolagenu I. typu a mineralizaci kosti. Osteoblasty nejprve vytváří osteoid, který přiléhá k povrchu kosti a postupně tento povrch mineralizuje. Postupem času osteoblasty na určitém místě svou schopnost tvořit kost ztrácejí a stávají se klidovými buňkami. (20,21,22)

Osteoklasty jsou zodpovědné za kostní resorpci (odbourávání kosti). Jsou to mnohobuněčné buňky, které se nachází na povrchu kosti. Osteoblasty směrem do kosti vytvářejí klkované výběžky, čímž zvětšují svůj povrch. Kostní resorpce probíhá ve dvou krocích. V prvním kroku, osteoklasty sekrecí kyselin vytvoří lokální kyselé prostředí. Tím zvýší rozpustnost kostního povrchu. V druhém kroku, sekrecí proteolytických enzymů degradují organickou kostní matrix. (21,22)

Odbouráváním kosti dochází k uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  do krve. Aktivita osteoklastů je stimulována PTH a VitD pomocí systému RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). VitD především podporuje diferenciaci osteoklastů. (6,21,22)

### **2.1.5.3. Renální exkrece vápníku a fosfátu**

VitD a PTH stimulují resorpci vápníku a fosfátu v ledvinách. Tím se sníží vylučování těchto látek močí. Ledvinami filtrovaný vápník tvoří přibližně 60% z jeho celkového množství. Zbývajících 40% je vázáno na plazmatické bílkoviny a nemůže být v glomerulech filtrováno. Zfiltrovaný vápník se vstřebává v proximálním tubulu, Henleově kličce a distálním tubulu. Za normálních podmínek se přibližně 99% filtrovaného vápníku vstřebá a vrací zpět do plazmy, zbývajících 1% se vyloučí močí. (21,22)

### **2.1.6. Nedostatek vitamínu D**

Nedostatek VitD je jedním z nejčastějších a zároveň nedostatečně diagnostikovaných zdravotních problémů ve světě. Nedostatek toho vitamínu dosahuje až pandemických rozměrů. (23)

### **2.1.6.1. Příčiny nedostatku vitamínu D**

Primární nedostatek VitD souvisí s jeho nedostatečnou syntézou v kůži a sníženým příjmem tohoto vitamínu potravou. (24)

Nedostatečná syntéza VitD v kůži souvisí s expozicí slunečnímu záření. Za normálních podmínek by měla dostatečná expozice slunečnímu záření poskytnout adekvátní množství VitD. Avšak doporučená doba potřebného pobytu na slunci se liší v závislosti na denní době, ročním období, zeměpisné šířce a pigmentaci kůže. Tvorba VitD v kůži se snižuje při používání opalovacích krémů s UV filtrem a také je ovlivňována některými kulturními zvyky, jako je například zahalování se v arabských státech. (23,25)

S přibývajícím věkem se v kůži zhoršuje přeměna prekursoru na VitD. A zároveň se snižuje koncentrace 7-DHC v kůži. Z toho vyplývá, že nedostatkem VitD jsou nejvíce ohroženi starší lidé, kteří jsou uzavřeni v domácnostech a málo vycházejí ven. (23,24)

Příjem VitD potravou samozřejmě závisí na stravovacích (dietních) zvycích. Zároveň však může být ovlivněn gastrointestinálními onemocněními, jako je celiakie a malabsorpční syndrom. (23)

Metabolismus VitD mohou také ovlivnit některá farmaka a to zejména dlouhodobé užívání antikonvulziv a glukokortikoidů. (23,24)

Sekundární nedostatek VitD se vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním jater nebo ledvin. Kdy je narušen metabolismus VitD v těchto orgánech a nedostatečná hydroxylace má za následek nízké množství účinné formy 1,25(OH)<sub>2</sub>D. (23,24)

### **2.1.6.2. Vitamin D - účinky na organismus a důsledky jeho nedostatku**

Skutečnost, že VDR se nacházejí téměř ve všech buňkách lidského těla, naznačuje, že VitD zasahuje do mnoha pochodů v lidském organismu a má na lidské tělo větší množství účinků než se dříve předpokládalo. Tyto účinky můžeme rozdělit na dlouho známé skeletální účinky a na účinky extraskeletální, jejichž výčet se s postupem času neustále rozšiřuje. (26)

S širokým účinkem VitD na lidský organismus, souvisí i vznik nebo zhoršení průběhu onemocnění při jeho nedostatku. Dlouhodobý nedostatek VitD vede ke vzniku skeletálních onemocnění jako je například rachitida, osteomalacie a osteoporóza. Existuje také souvislost mezi nedostatkem VitD a onemocněními extraskeletálními a to zejména civilizačními chorobami, jako jsou nádorová a kardiovaskulární onemocnění, onemocnění imunitního systému, diabetes mellitus, obezita, deprese a mnohé další. (27)

## **2.2. VITAMIN D A OSTEOPORÓZA**

Osteoporóza je chronické systémové onemocnění skeletu, charakterizované úbytkem kostní hmoty a změnou mikroarchitektury kosti. Tyto změny mají za následek sníženou mechanickou odolnost a zvýšenou křehkost kosti s následným rizikem zlomeniny. (1,2,3)

Hlavním cílem léčby osteoporózy je snížit riziko zlomenin. Toho dosáhneme zvýšením nebo udržením BMD (bone mineral density, hustota kostního minerálu), kvality kostní tkáně a snížením rizika pádů. (3)

Pro splnění těchto cílů je základní léčbou suplementace vápníkem a VitD. Jak vyplývá z fyziologického úvodu této práce, množství a kvalita kostní hmoty je ovlivněna hladinou vápníku v krvi a správnou rovnováhou mezi odbouráváním a novotvorbou kosti. Na regulaci těchto dějů se podílí VitD, který má také velký význam při vstřebávání vápníku ve střevech. (3,28)

U postmenopauzálních žen je vysoká prevalence nedostatku vápníku i VitD. (28)

Zlepšení parametrů kvantity a kvality kostní tkáně ovšem není jediný způsob, jak může VitD snižovat riziko zlomenin. VitD má díky VDR přítomných ve svalové tkáni pozitivní vliv na svalovou sílu. Větší svalová síla má pozitivní vliv na svalovou koordinaci a celkovou rovnováhu těla, což snižuje riziko pádů. (29)

### **2.2.1. Účinek suplementace vápníkem a vitaminem D na rizika zlomenin, změny BMD a rizika pádů**

#### **2.2.1.1. Metaanalýza randomizovaných studií**

V roce 2007 publikoval odborný časopis The Lancet metaanalýzu 29 randomizovaných studií (n = 63 897) zaměřených na účinek vápníku nebo vápníku v kombinaci s VitD v prevenci zlomenin nebo osteoporotického úbytku kostní hmoty. (30)

Studie zahrnuté do metaanalýzy byly vyhledávány pomocí elektronických databází případně ručním hledáním v seznamech citovaných prací a konferenčních abstraktech. Do analýzy byly zahrnuty studie publikované v rozmezí let 1966-2007, ve kterých byla užívána suplementace vápníkem nebo kombinace vápníku a VitD v porovnání s placebem. Hlavním hodnoceným parametrem byly zlomeniny a hodnoty BMD. Pacienti analyzovaných studií byli starší 50 let. (30)

Celkem bylo analyzováno 63 897 osob průměrného věku 67,8 let. Většinu tvořily ženy (92 %). (30)

Ve 13 studiích pacienti užívali kombinovanou suplementaci vápníku a VitD. Ve zbylých studiích pacienti užívali suplementaci samotným vápníkem. 12 studií hodnotilo jako hlavní parametr hodnotu BMD, 5 studií zlomeninu a zbylých 12 studií hodnotilo jako hlavní parametry studie hodnotu BMD i zlomeninu. (30)

V 17 studiích hodnotících jako hlavní parametr zlomeninu bylo zjištěno 12% snížení rizika zlomenin všech typů ( $p = 0,0004$ ). U 24 studií hodnotících BMD byl prokázán snížený úbytek kostní hmoty o 0,54 % ( $p = 0,0001$ ) v oblasti kyčle a 1,19 % ( $p = 0,0001$ ) v oblasti páteře. (30)

Studie s vyšší compliance k léčbě vykazovaly výrazně vyšší redukci rizika zlomeniny. 8 studií, u kterých dosahovala compliance 80 % a více, bylo sníženo riziko zlomenin všech typů o 24 % ( $p = 0,0001$ ). (30)

Přidání VitD k suplementaci vápníkem nemělo významný vliv na výsledky léčby. Ovšem větší efekt suplementace kombinací vápníku a VitD byl pozorován u pacientů žijících v ústavní péči. (30)

Nejvyššího účinku bylo dosaženo při užívání denní dávky 1200 mg vápníku nebo 1200 mg vápníku a 800 IU VitD. (30)

#### ***2.2.1.2. Efekt suplementace vápníkem a vitaminem D na BMD***

Efektem suplementace vápníku a VitD na BMD se zabývala studie Kärkkäinen a kol. publikovaná v roce 2010. Tato randomizovaná otevřená studie prováděla nábor pacientek žijících v oblasti Kuopio ve Finsku. Pomocí korespondence bylo osloveno 5407 žen narozených v roce 1932-1941 a splňujících vstupní kritéria (straší 65 let, žijící v provincii Kuopio). (31)

Do studie dobrovolně vstoupilo 3432 žen. Z této výchozí skupiny bylo náhodně vybráno 750 žen, které byly rozděleny do suplementační (intervenční) skupiny a do kontrolní skupiny po 375 pacientkách v každé skupině. Obě skupiny prošly vyšetřeními zahrnujícími měření BMD a hladin 25(OH)D v séru. Suplementační skupině byl denně podáván cholekalciferol 800 IU + kalcium 1000mg po dobu tří let. Kontrolní skupina neužívala žádnou suplementaci nebo placebo. Ze studie odstoupilo nebo bylo vyloučeno několik pacientek. Na konci studie bylo v suplementační skupině 287 pacientek a v kontrolní skupině 306 pacientek. (31)

Po třech letech (na konci studie) bylo znovu u obou skupin provedeno vyšetření zahrnující měření BMD a hladin 25(OH)D v séru. Při těchto měřeních bylo zjištěno signifikantní zvýšení celkového BMD v suplementační skupině oproti skupině kontrolní

(0,84 % vs. 0,19 %) ( $p = 0,011$ ). Rozdíly BMD v oblasti bederní páteře, krčku stehenní kosti, proximálního femuru a jiných oblastech nebyly statisticky významné. (31)

Analýza u compliantních pacientek (užití medikace  $\geq 80$  %) ukázala statisticky významné účinky na celé tělo a oblast femuru. Studie potvrdila pozitivní vliv suplementace vápníku a VitD na skelet u postmenopauzálních žen. (31)

### ***2.2.1.3. Efekt suplementace vápníkem a vitaminem D na parametry svalové funkce a riziko pádů***

Efektem suplementace vápníkem a VitD na pády a parametry svalové funkce u seniorů žijících v domovech pro seniory se zabývala studie publikovaná v roce 2009 v odborném časopisu Osteoporosis International. (32)

Této dvojité zaslepené randomizované studie, probíhající v Německu a Rakousku, se zúčastnilo 242 zdravých mužů a žen žijících v domovech pro seniory (průměrný věk 77 let), kteří splňovali vstupní kritéria. Základním vstupním kritériem byla hladina 25(OH)D v séru nižší než 78 nmol/l. Dále pacienti například nesměli trpět hyperkalcemií, primárním hyperparathyroidismem, nesměli být léčeni bisfosfonáty, VitD nebo jeho metabolity a nesměli mít v anamnéze prodělanou zlomeninu způsobenou osteoporózou. (32)

Pacienti byli randomizováni do dvou skupin. První skupina byla suplementována samotným vápníkem. Pacienti patřící do této skupiny užívali dvakrát denně 500 mg vápníku ve formě uhličitanu vápenatého. Druhá skupina byla suplementována vápníkem a VitD. Účastníci patřící do této skupiny užívali dvakrát denně 500 mg vápníku a 400 IU cholekalciferolu. Studie probíhala 20 měsíců. Obě dvě skupiny užívaly danou medikaci po dobu 12 měsíců, zbývajících 8 měsíců pacienti medikaci neužívali. (32)

Záznamy o pádech byly dokumentovány v diářích. Každé dva měsíce byl s pacienty proveden telefonický rozhovor ohledně příčin pádu. V případě zlomeniny byli pacienti vyšetřeni v nemocnici. (32)

Při porovnání obou sledovaných skupin byl pozorován výrazně nižší počet prvních pádů u skupiny suplementované vápníkem a VitD, počet pádů byl redukován o 27 % za 12 měsíců, oproti skupině suplementované vápníkem. Při porovnání za dobu 20 měsíců byl počet prvních pádů redukován o 39 % v prospěch skupiny suplementované vápníkem a VitD. Dále byly vyhodnocovány parametry svalových funkcí. Byl pozorován signifikantní rozdíl při porovnání síly čtyřhlavého svalu levé nohy v prospěch skupiny vápník a VitD, oproti skupině suplementované pouze vápníkem ( $p = 0,01$ ). Autoři dále uvádějí významné

snížení doby potřebné k provedení timed-up-and-go testu ve prospěch skupiny vápník a VitD ( $p = 0,05$ ) a snížení houpání a kolébání těla o 28 %. (32)

Suplementace vápníkem a VitD se ukázala výhodnější v porovnání se suplementací samotným vápníkem v redukci počtu pádů a zlepšením svalových funkcí u pacientů žijících v domovech pro seniory. (32)

#### ***2.2.1.4. Metaanalýza randomizovaných studií zkoumající efekt dávky vitamínu D na prevenci zlomenin***

V roce 2012 odborný časopis The New England Journal of Medicine publikoval souhrnnou metaanalýzu zkoumající vztah suplementace VitD a redukce zlomenin v závislosti na dávce. (33)

Tato metaanalýza porovnávala data z 11 dvojitě zaslepených randomizovaných kontrolovaných studií, kde pacienti dosahující věku 65 let a více užívali perorální suplementaci VitD v denních, týdenních nebo čtyřměsíčních dávkách v porovnání s užíváním placebo nebo samotného vápníku. (33)

Metaanalýza zahrnovala celkem 31 022 osob průměrného věku 76 let (z toho 91 % žen) s výskytem 1111 zlomenin kyčle a 3770 nevertebrálními zlomeninami. Při porovnání účastníků užívajících VitD v porovnání s placebo skupinou došlo k nesignifikantnímu 10% snížení rizika zlomenin kyčle a 7% snížení rizika nevertebrálních zlomenin. U skupiny účastníků užívajících vyšší dávky VitD průměrně 800 IU denně (v rozmezí 792-2000 IU denně) došlo ke snížení rizika zlomenin kyčle o 30 % a k redukci rizika nevertebrálních zlomenin o 14 %. (33)

Příznivé v prevenci zlomenin kyčle a nevertebrálních zlomenin u pacientů starších 65 let jsou dávky VitD 800 IU a vyšší. (33)



### 3. VLASTNÍ VÝZKUM

#### 3.1. ÚVOD

Předkládaná práce je dílčí součástí observační farmakoepidemiologické studie s názvem **Adherence k suplementační léčbě vápníkem a vitaminem D u postmenopauzálních žen s rizikem osteoporotické zlomeniny.**

Osteoporóza patří mezi chronická onemocnění a po dlouhou dobu mívá asymptomatický průběh. Právě její bezpříznakový průběh a absence komplikací, přispívá k tomu, že pacienti neužívají předepsanou medikaci podle pokynů lékaře a jsou non-adherentní. (34,35)

V současné době jsou základním pilířem léčby osteoporózy antiosteoporotická léčiva v kombinaci se suplementační léčbou vápníkem a vitaminem D. Pacienti si často neuvědomují, jak je tato základní suplementační léčba důležitá a její správné užívání nedodržují. Zatímco adherence k léčbě antiosteoporotickými léčivy je v praxi, alespoň částečně sledována, na monitorování adherence k suplementační léčbě není v současné době kladen takový důraz a uniká pozornosti. (35)

Na Katedře sociální a klinické farmacie se monitorováním adherence u chronických onemocnění, speciálně u osteoporózy, dlouhodobě zabýváme. V této studii jsme použili kombinaci metod pro měření adherence, která v České republice ještě nikdy nebyla použita. Jedná se o elektronické monitorování pomocí lékovky typu MEMS (Medication Event Monitoring System) v kombinaci s vlastní výpovědí pacientky formou dotazníku. Elektronické monitorování je v současnosti považováno za referenční standard nepřímých metod a výsledky získané touto metodou jsou ceněny. Navíc v kombinaci s dotazníkem nám umožňuje porovnat subjektivní pohled pacienta s objektivními výsledky elektronického monitorování. (34,35)

#### **Cíle studie:**

U patientek s rizikem osteoporotické zlomeniny, které navštěvují Osteologické centrum Pardubické krajské nemocnice:

- zhodnotit adherenci k suplementační léčbě vápníkem a vitaminem D
- studovat charakter non-adherence k suplementační léčbě (vynechávání jednotlivých dávek, lékové prázdniny atd.)

- porovnat adherenci zjištěnou pomocí dotazníkového šetření a elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS

## **3.2. METODIKA**

### **3.2.1. Uspořádání studie**

- observační farmakoepidemiologická studie
  - délka sledování (monitorování adherence): 3 měsíce

#### **Sběr dat**

- elektronické monitorování pomocí lékovky typu MEMS
- dotazníkové šetření

#### **Centra**

Projekt byl realizován ve třech osteocentrech České republiky, která jsou specializovaná k léčbě osteoporózy. Osteocentra se nacházejí v těchto nemocnicích: Fakultní nemocnice Hradec Králové, Pardubická krajská nemocnice a Revmatologický ústav, Praha.

Tato diplomová práce je dílčí částí celé studie a zahrnuje pouze data z Osteologického centra Pardubické krajské nemocnice.

### **3.2.2. Účastníci**

Nábor pacientek probíhal v příslušných osteocentrech. Účast ve studii byla nabídnuta pacientkám, které splňovaly vstupní kritéria:

- postmenopauzální žena starší 55 let
- diagnostikovaná osteopénie nebo osteoporóza na základě posledního denzitometrického vyšetření
- současná léčba perorálním ibandronátem
- léčba perorálním bisfosfonátem v daném centru nejméně 2 roky
- lze začít nebo pokračovat v suplementaci vápníkem a vitaminem D – přípravkem Caltrate 600 mg/400 IU D3 90 tbl v dávkování 1x1 tbl.

### 3.2.3. Průběh studie

Adherence k léčbě byla monitorována po dobu 3 měsíců. Studie začínala úvodním vyšetřením (vstup do studie) a končila kontrolou za tři měsíce od zařazení do studie (výstup ze studie). (35)

#### 3.2.3.1. Úvodní vyšetření

Pacientka byla informována o účelu a průběhu studie a byla požádána o podepsání **Informovaného souhlasu**, ve kterém potvrzovala účast ve studii. Informovaný souhlas byl schválen Etickými komisemi jednotlivých nemocnic, ve kterých studie probíhala. Tento informovaný souhlas byl formulován takovým způsobem, aby v pacientkách nevzbuzoval dojem monitorování adherence k léčbě. (35)

Během úvodního vyšetření dostala pacientka lékovku typu MEMS s medikací Caltrate na tři měsíce (Caltrate 600 mg/400 IU D3 90 tbl v dávkování 1x1 tbl denně). Lékovky byly označeny podle vyhlášky o Správné lékařské praxi (včetně šarže a dávkování) a byl k nim přiložen příbalový leták. Přepřívání léčiv do lékovek probíhalo v souladu s pokyny SÚKL. (35)

Pacientka byla informována, jaký léčivý přípravek lékovka obsahuje a jak jej správně užívat. Dále pacientka dostala instrukce, jak s tímto speciálním obalem manipulovat a byla upozorněna, že si nesmí připravovat tablety do dávkovače na léky. Pacientka měla užívat každý den jednu tabletu přímo z tohoto obalu a případné zbylé tablety přinést na kontrolu za tři měsíce. (35)

#### 3.2.3.2. Kontrola po třech měsících

Během kontroly pacientka odevzdala lékovku MEMS se zbylými tabletami. Vyplnila dotazník se zaměřením na adherenci k léčbě během sledovaného období. (35)

### **3.2.4. Hodnocení adherence**

V této studii jsme hodnotili adherenci kombinací objektivní a subjektivní metody. A to pomocí elektronického monitorování lékovkou typu MEMS a dotazníku, neboli vlastní výpovědi pacientky.

#### **3.2.4.1. Dotazníkové šetření**

Dotazník byl předkládán pacientkám při výstupní kontrole. Jeho účelem bylo zachytit adherenci k léčbě během sledovaného období „očima“ samotné pacientky. Dotazník byl určen k samostatnému vyplnění nebo vyplnění s pomocí nezávislé osoby.

V souboru pacientek, který analyzuje tato diplomová práce, byl dotazník vyplňován právě s pomocí nezávislé osoby.

#### **Struktura dotazníku**

Dotazník byl vytvořen na základě zkušeností a zahraniční literatury (36,37) a jeho plné znění je uvedeno v příloze.

V dotazníku byly získávány tyto informace:

- problematika manipulace s lékovkou
- tolerance přípravků obsahujících vápník a jejich střídání
- adherence k užívání přípravku Caltrate během sledovaného období
- znalost doporučené denní dávky vápníku
- dodržování preventivních vyšetření

#### **3.2.4.2. Elektronické monitorování pomocí lékovek typu MEMS**

Lékovka typu MEMS je elektronické monitorovací zařízení určené k měření a analýze adherence pacientů k předepsanému lékovému (léčebnému) režimu. Skládá se ze dvou částí – nádobky na léky a uzávěru, který obsahuje zabudovaný mikročip (mikroprocesor). Tento mikročip registruje čas, kdy byla lékovka otevřena a opětovně uzavřena. Tímto způsobem jsou v mikročipu vedeny záznamy dávkovací historie daného pacienta. Tyto záznamy mohou být kdykoli přeneseny do počítače, kde jsou dále pomocí speciálního softwaru analyzovány parametry adherence. (35)

Monitorovací lékovka typu MEMS nám tedy umožňuje sledovat den a čas, kdy pacient lékovku otevřel, případné vynechání medikace či lékové prázdniny.

### 3.2.5. Cílové parametry

V této práci používáme následující pojmy: adherence, compliance a perzistence. Termín compliance vyjadřuje, zda pacient užívá medikaci předepsaným způsobem. Termínem perzistence definujeme, zda pacient užívá léčivo po doporučenou dobu (od zahájení do ukončení léčby). Adherence je chápána jako nadřazený termín pro pojmy compliance a perzistence (zahrnuje tedy obojí). (2,38)

Za 100% adherenci je v naší práci považováno 100% pokrytí užití přípravku Caltrate za sledované období. Za 100% adherenci celého souboru (všech pacientek) považujeme 100% průměrné pokrytí užití přípravku Caltrate za sledované období.

### 3.2.6. Statistická analýza

Protože jsme nemohli zahrnout všechny pacientky do všech analýz, je u každé tabulky či grafu uveden počet pacientek, které jsme do konkrétní analýzy zahrnuli.

U většiny proměnných nebylo normální (gaussovské) rozdělení, proto byly použity zejména neparametrické testy. K hodnocení vztahů mezi dvěma proměnnými (ukazatele adherence mezi sebou a ukazatelé adherence s charakteristikami pacientek), byly použity tyto statistické testy:

- chí kvadrát test – pro dvě dichotomické (kategoriální) proměnné
- Mann-Whitney test – pro dichotomickou a spojitou (ordinální) proměnnou
- Kendallova korelace – pro dvě spojité (ordinální) proměnné; Kendallův korelační koeficient k odhadu síly asociace

Statistické analýzy byly provedeny v programu PASW verze 18.0. Za statisticky významnou byla považována hodnota  $P < 0,05$ .

### 3.3. VÝSLEDKY

Do této dílčí části studie vstoupilo celkem 16 pacientek, které splňovaly vstupní kritéria uvedená v metodické části. Jedna pacientka musela být ze studie vyloučena, protože k užívání medikace používala dávkovače na léky, což znemožňovalo analýzu dat. Základní soubor tedy tvoří 15 pacientek. Průměrný věk těchto pacientek byl 73 let.

#### 3.3.1. Dotazníkové šetření

Dotazník popisovaný v metodické části je tvořen sedmi otázkami, které budeme postupně analyzovat. Odpovědi pacientek předkládáme v přehledných tabulkách. Před každou tabulkou je uvedena daná otázka v originálním znění. V každé tabulce je uveden počet platných odpovědí N na danou otázku.

Jelikož jsme prováděli studii se speciálními elektronickými lékovkami, první otázku v dotazníku jsme zaměřili na problematiku zacházení s těmito lékovkami (tab. 1).

**TAB. 1 Nová lékovka (obal) na přípravek Caltrate, kterou jste dostala u lékaře, Vám připadá:**

Varianta odpovědi	Počet pacientek (%) (N = 15)
bezproblémová	100
problematická	0

Další otázku v dotazníku jsme zaměřili na střídání přípravků s vápníkem. Pacientky zde samy uvedly, kolik přípravků s vápníkem již vyzkoušely. Odpovědi uvádíme v tab. 2.

**TAB. 2 Kolik přípravků s vápníkem jste již vyzkoušela?**

Počet přípravků s vápníkem	Počet pacientek (%) (N=15)
1	40,0
2	53,3
3	6,7

Vzhledem k tomu, že adherenci k léčbě přípravkem obsahujícím vápník, může ovlivňovat přítomnost zažívacích obtíží, zaměřili jsme na přítomnost těchto nežádoucích účinků další otázku (tab.3).

**TAB. 3 Vyvolávají u Vás přípravky s vápníkem zažívací obtíže?**

Přítomnost zažívacích obtíží	Počet patientek (%) (N = 15)
<b>ano</b>	<b>33</b>
<b>ne</b>	<b>67</b>

Pro možnost porovnání adherence s metodou elektronického monitorování jsme v dotazníku uvedli otázku, zaměřenou na užívání přípravku Caltrate během sledovaného období.

**TAB. 4 Jak často jste užívala přípravek Caltrate poslední 3 měsíce?**

Varianta odpovědi	Počet patientek (%) (N = 15)
<b>velmi často</b> (více než 75 % dnů)	<b>100</b>
<b>často</b> (51–75 % dnů)	<b>0</b>
<b>občas</b> (25–50 % dnů)	<b>0</b>
<b>zřídka nebo vůbec</b> (do 25 % dnů)	<b>0</b>

Pro porovnání adherence měřené metodou dotazníku a metodou elektronického monitorování, jsme v dotazníku uvedli i otázku zjišťující vynechávání tablet Caltrate během posledního měsíce. Odpovědi jsou uvedeny v tab. 5.

**TAB. 5 Kolikrát jste za poslední měsíc vynechala tabletu Caltrate?**

Počet vynechání	Počet patientek (%) (N = 15)
<b>0</b>	<b>86,7</b>
<b>1</b>	<b>13,3</b>

Zajímalo nás, zda znalost doporučeného denního příjmu vápníku souvisí s adherencí patientek k léčbě. Patientky měly v dotazníku uvést, zda tuto doporučenou dávku znají. Pokud ano, měly uvést konkrétní hodnotu.

**TAB. 6 Znáte celkový doporučený denní příjem vápníku, kterého byste měla dosáhnout?**

Varianta odpovědi	Počet patientek (%) (N = 15)
<b>ano</b>	<b>86,7</b>
<b>ne</b>	<b>13,3</b>

Doporučený denní příjem vápníku pro postmenopauzální ženy se pohybuje v rozmezí 1200 – 1500 mg. Pacientkám bylo tolerováno rozpětí 1000 – 1500 mg jako správná odpověď. Odpovědi patientek jsou uvedeny v tab. 7. (3)

**TAB. 7 Hodnoty doporučeného denního příjmu vápníku uvedeného pacientkami a jeho správnost.**

Hodnota doporučeného denního příjmu vápníku	Správnost uvedené hodnoty	Počet patientek (%) (N = 13)
<b>500 mg</b>	<b>ne</b>	<b>46,2</b>
<b>1000 mg</b>	<b>ano</b>	<b>53,8</b>

Předposlední otázku jsme věnovali problematice, zda existuje souvislost mezi adherencí k preventivním vyšetřením a adherencí k léčebnému režimu. Preventivním vyšetřením, o kterém jsme získávali informace v dotazníku, byla mamografie.

**TAB. 8 Podstoupila jste již někdy mamografii (vyšetření prsu pro včasný záchyt nádoru)?**

Varianta odpovědi	Počet patientek (%) (N = 15)
<b>ano</b>	<b>66,7</b>
<b>ne</b>	<b>33,3</b>

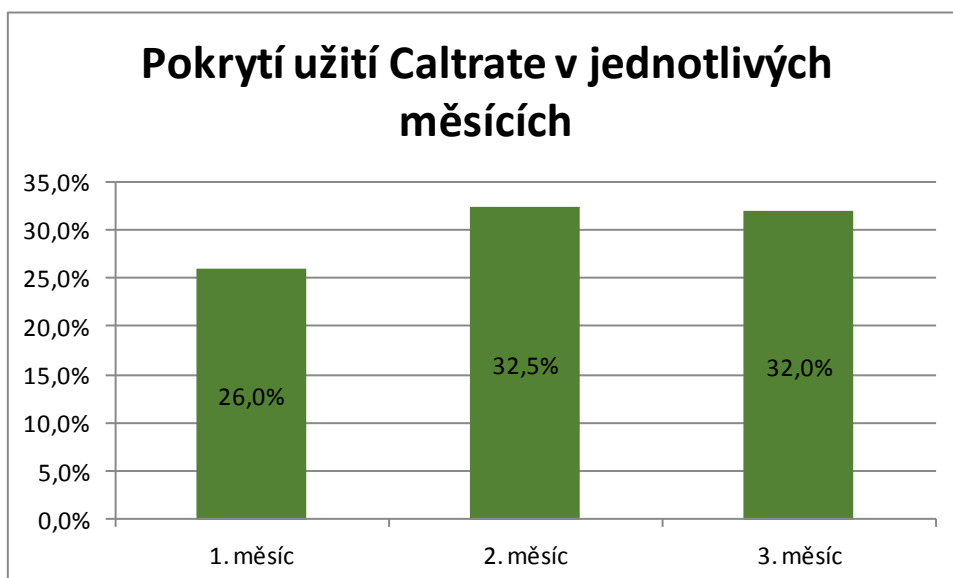
### 3.3.2. Elektronické monitorování pomocí lékovek typu MEMS

Analýzu výsledků elektronického monitorování jsme provedli (stejně jako v případě dotazníku) u 15 patientek, které v práci označujeme jako základní soubor (N). Z těchto 15 patientek dvě patientky lékovku vůbec neotevřely, ale pro úplnost jsme je do analýzy zahrnuli.

Z lékovek typu MEMS jsme získali velké množství parametrů. V přehledných grafech zde uvádíme nejvýznamnější a nejzajímavější výsledky. V první části přinášíme analýzu výsledků pouze z těchto elektronických lékovek. V další části tyto výsledky porovnáváme s výsledky dotazníkového šetření.

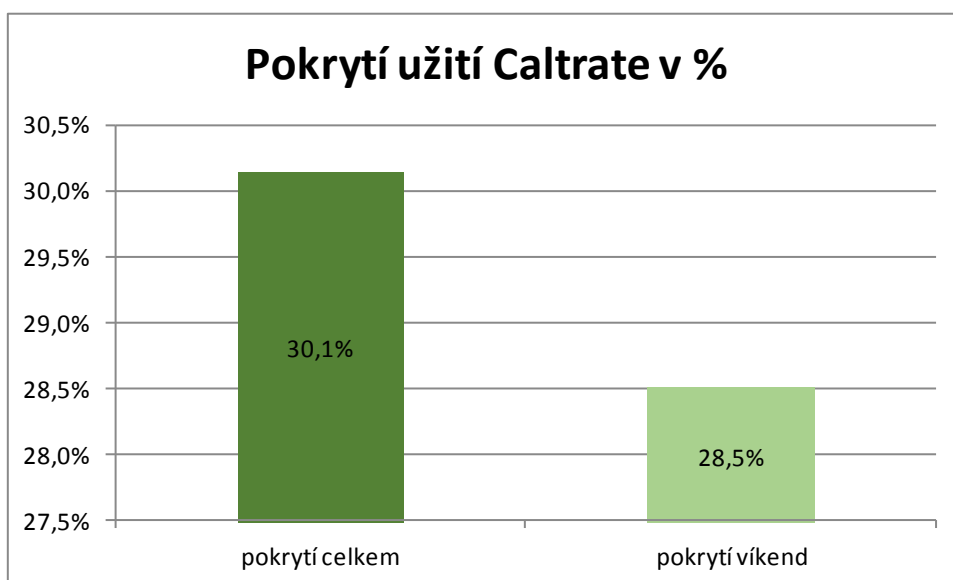
Nejprve jsme analyzovali pokrytí užití přípravku Caltrate během celého sledovaného období. V grafu 1 uvádíme toto pokrytí rozdělené podle jednotlivých měsíců.





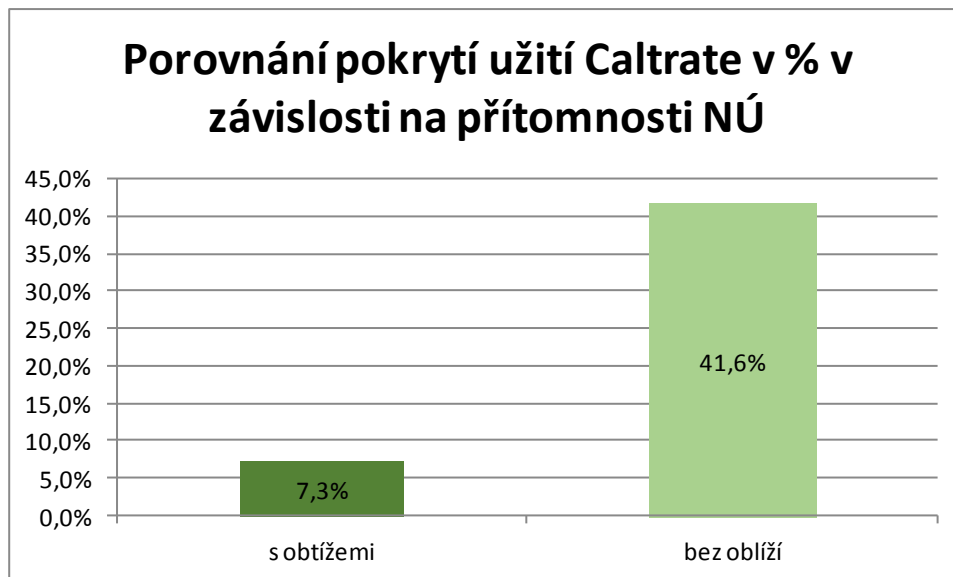
**GRAF 1 Průměrné pokrytí užití přípravku Caltrate v jednotlivých měsících v % (N = 15).**

Dále jsme se při analýze zaměřili na porovnání užívání přípravku Caltrate během celého sledovaného období a o víkendech. Zajímalo nás, zda o víkendech, kdy pacienti pravděpodobně nemají tak pravidelný režim, jako během všedních dnů, bude adherence nižší.



**GRAF 2 Porovnání průměrného pokrytí užití přípravku Caltrate za celé období a o víkendech v % (N = 15).**

V grafu 3 porovnáváme pokrytí užití přípravku Caltrate u pacientek se zažívacími obtížemi a bez nich. Zajímalo nás, jak přítomnost tohoto nežádoucího účinku ovlivní adherenci.

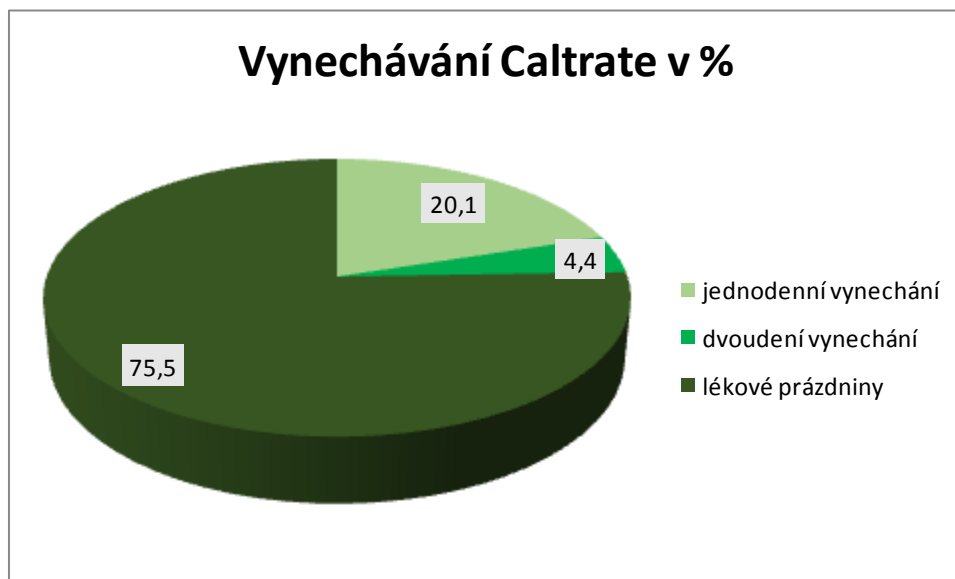


**GRAF 3 Porovnání průměrného pokrytí užití přípravku Caltrate v % u pacientek se zažívacími obtížemi a bez nich (N=15).**

V grafu 4 uvádíme procentuální zastoupení jednodenního a dvoudenního vynechávání a lékových prázdnin. Jednodenním vynecháním dávky se rozumí vynechání, zapomenutí nebo zmeškání dávky během jednoho dne (v intervalu 30 – 48h). Dvoudenní vynechání dávky znamená vynechání dávky po dobu 48 – 72h. V případě lékových prázdnin mluvíme o vynechání dávek po dobu delší než 96h.

Při analýze jsme spočítali všechna vynechání pro jednotlivé pacientky a z nich určili procentuální zastoupení jednodenního a dvoudenního vynechávání a lékových prázdnin. Z toho jsme určili procentuální zastoupení jednotlivých typů vynechávání pro celý soubor pacientek. Za 100 % v tomto grafu považujeme všechna vynechání během sledovaného období.

V grafu 4 analyzujeme pouze 12 pacientek. Jedna pacientka nevynechala žádnou dávku přípravku Caltrate, proto jsme ji nemohli zahrnout do žádné z uvedených kategorií vynechávání a z této konkrétní analýzy jsme danou pacientku vyloučili. Další dvě pacientky lékovku vůbec neotevřely, nemůžeme tedy v jejich případě mluvit o vynechání dávek, proto jsme je z této konkrétní analýzy také vyloučili.

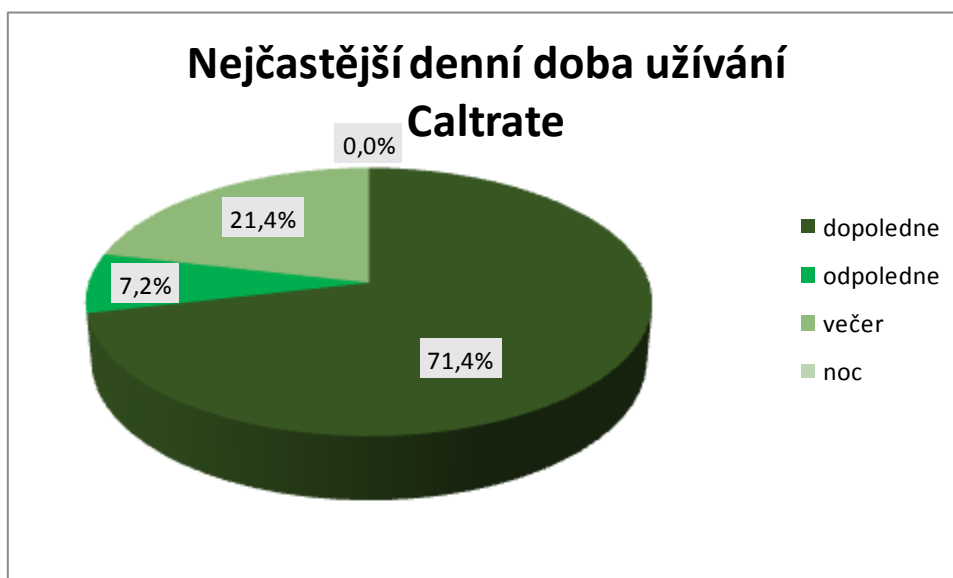


**GRAF 4 Vynechávání přípravku Caltrate v % (N = 12).**

V grafu 5 znázorňujeme nejčastější denní dobu užívání přípravku Caltrate pacientkami. Dvě pacientky, které lékovku vůbec neotevřely a přípravek Caltrate proto v žádné z těchto denních dob neužívaly, jsme museli stejně jako u předchozího grafu z této konkrétní analýzy vyloučit. Jedna pacientka užívala přípravek Caltrate stejně často dopoledne i odpoledne, je proto započítána do obou kategorií.

Periody dne jsou definovány takto:

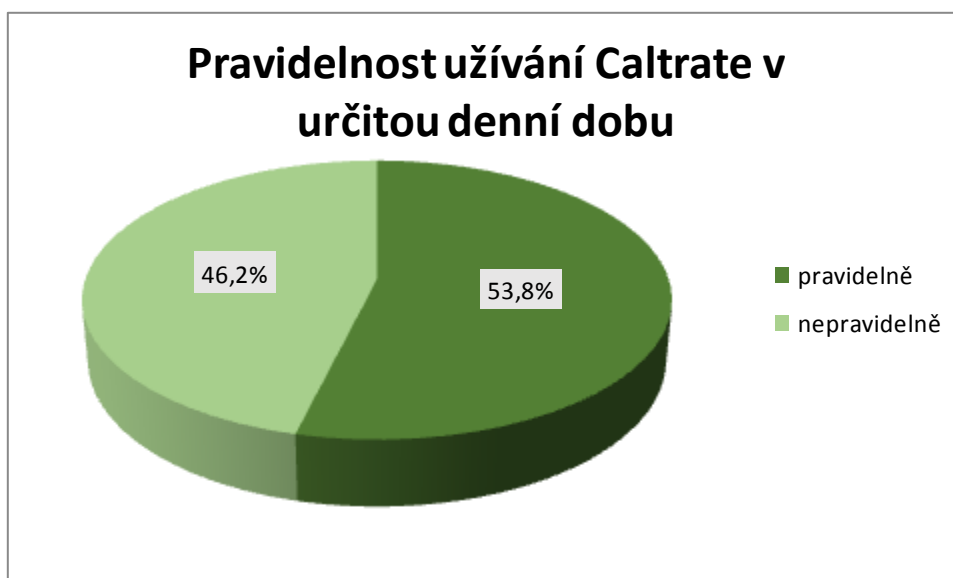
- dopoledne: 6:00 – 12:00
- odpoledne: 12:00 – 18:00
- večer: 18:00 – 0:00
- noc: 0:00 – 6:00



**GRAF 5 Nejčastější denní doba užívání přípravku Caltrate v % (N = 13).**

Pokud pacientky užily více než 75% požadovaných dávek ve stejné denní době, můžeme označit jejich užívání jako pravidelné. Procento pacientek, které užívalo přípravek pravidelně v určitou denní dobu je znázorněno v grafu 6.

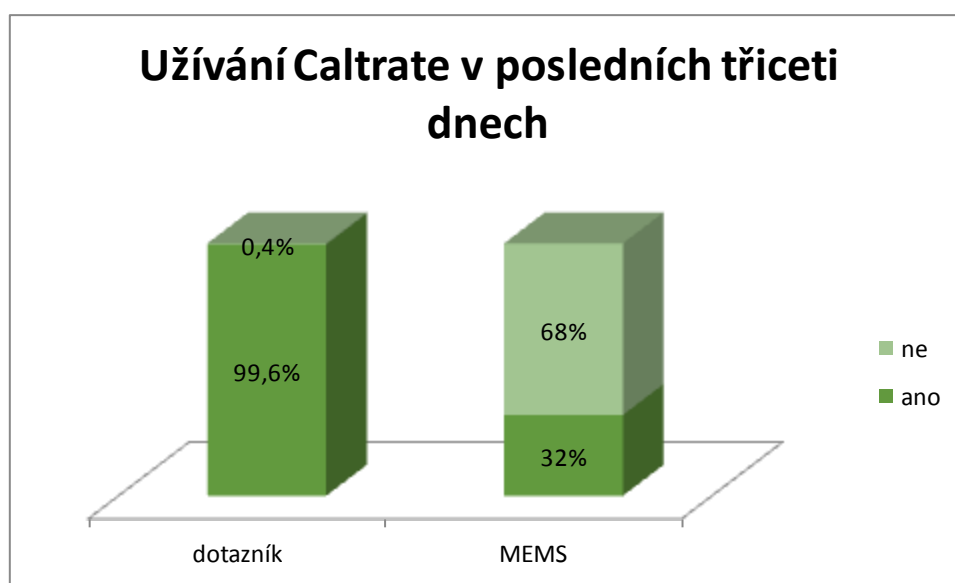
Stejně jako v předchozím grafu jsou i z grafu 6 vyloučeny pacientky, které přípravek Caltrate vůbec neužívaly.



**GRAF 6 Pravidelnost užívání přípravku Caltrate v určitou denní dobu v % (N = 13).**

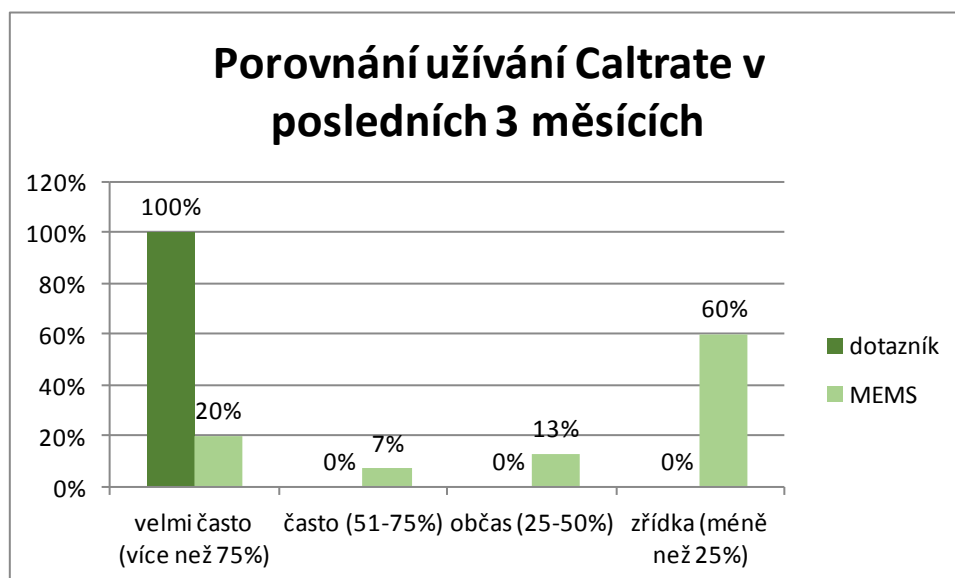
### 3.3.3. Porovnání výsledků adherence zjištěné metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS

Při porovnání pokrytí užití přípravku Caltrate v posledních třiceti dnech (graf 7) jsme vycházeli z předpokladu, že pro 100% adherenci všech pacientek mělo být pokryto 30x15 dávek. Při zjišťování adherence formou dotazníku jsme analyzovali otázku zaměřenou na vynechávání přípravku Caltrate za poslední měsíc. Z počtu vynechaných tablet uvedených pacientkami jsme vypočítali jejich adherenci a porovnali s hodnotami získaných z lékovek MEMS.



**GRAF 7 Porovnání užívání přípravku Caltrate v posledních třiceti dnech, metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování (MEMS) v % (N = 15). Celkem mělo být poryto 30x15 dávek přípravku Caltrate (100% adherence všech pacientek).**

V grafu 8 porovnáváme průměrné užití přípravku Caltrate během celého sledovaného období pomocí obou dostupných metod. V dotazníku, jsme k tomuto účelu analyzovali otázku číslo čtyři, kde pacientky měly na výběr ze čtyř možností, jak často přípravek Caltrate během sledovaného období užívaly. Tyto výsledky jsme porovnali s výsledky získanými metodou elektronického monitorování (MEMS).



**GRAF 8 Průměrné užívání přípravku Caltrate v posledních 3 měsících (během sledovaného období) v % (N = 15). Porovnání výsledků zjištěných metodou dotazníkového šetření a elektronického monitorování (MEMS).**

#### **3.3.4. Analýza vztahů mezi výsledky zjištěnými metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS**

Zjišťovali jsme vztah mezi výsledky získanými metodou dotazníkového šetření (počet přípravku s vápníkem, přítomnost trávicích obtíží, znalost doporučeného denního příjmu vápníku, mamografické vyšetření) a výsledků zjištěných metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS (pokrytí užití přípravku Caltrate za celé sledované období, pokrytí užití přípravku Caltrate v posledních třiceti dnech, pravidelnost užívání přípravku Caltrate).

V našem souboru pacientek jsme nenašli žádný statisticky významný vztah mezi těmito výsledky.

### **3.4. DISKUZE**

#### **3.4.1. Úvod**

Provést tuto studii v podmínkách běžné klinické praxe v rámci běžných lékařských vyšetření v příslušných osteocentrech pro nás bylo poměrně složité a finančně i organizačně náročné. Proto jsme v daném centru získali pouze malý soubor pacientek. Zda se údaje pacientek v jednotlivých centrech výrazně lišily, budeme schopni říci až při analýze dat ze všech tří center, která bude předmětem další práce.

Limitace této práce malým souborem pacientek jsme si vědomi. I přesto jsme ve studii dospěli k zajímavým a velmi originálním výsledkům.

#### **3.4.2. Dotazníkové šetření**

V naší studii jsme používali speciální elektronické lékovky. Obávali jsme se, zda zacházení s tímto obalem nebude pro pacientky problematické a aby negativně neovlivnilo adherenci pacientek k léčbě. Například zvyk užívat léčivé přípravky z dávkovače na léky, jejichž používání tato studie neumožňuje, by se mohl negativně projevit na adherenci pacientek. Dále také velikost lékovky, její nepraktičnost při cestování nebo samotný šroubovací uzávěr by mohly být pro pacientky nevhodné. Těchto možných limitací jsme si byli při realizování studie vědomi, proto jsme do dotazníku zařadili otázku zaměřující se na problematiku zacházení s těmito lékovkami. Všechny 15 pacientek (100 %) v dotazníku označilo lékovku jako bezproblémovou, proto by adherence k léčbě u těchto pacientek neměla být použitím lékovek výrazně ovlivněna. (34)

Více než polovina pacientek v dotazníku uvedla, že vyzkoušela dva a některé pacientky dokonce i tři přípravky s vápníkem. Domníváme se, že střídání přípravků s vápníkem může být zapříčiněno mimo jiné i nežádoucími účinky na gastrointestinální trakt, které jsou pro léčivé přípravky obsahující vápník charakteristické. Bohužel se nám tuto souvislost statistickou analýzou nepodařilo potvrdit. Musíme ovšem brát ohled na limitaci malým souborem pacientek.

Třetina pacientek v dotazníku uvedla přítomnost zažívacích obtíží při užívání přípravků s vápníkem. Vliv tohoto nežádoucího účinku na užívání medikace popisujeme v části diskuze věnující se hodnocení adherence metodou elektronických lékovek MEMS.

Všechny 15 pacientek (100 %) v dotazníku uvedlo, že přípravek Caltrate během sledovaného období užívaly velmi často (více než 75 % dnů). Dále také více než 85 % pacientek uvedlo, že přípravek Caltrate nikdy nevynechaly. Podle výpočtů z uvedeného

vynechávání tablet by jejich adherence byla téměř 100% (přesně 99,6 %). Jak uvádíme v části diskuze věnující se porovnání hodnocení adherence metodou dotazníku a metodou elektronického monitorování, tato adherence byla pacientkami nadhodnocena.

Nadhodnocení adherence může mít několik důvodů. Důvodem může být tzv. social desirability bias, což znamená, že pacientky uvádějí to, co se od nich očekává. Tato příčina může být v naší studii prohloubena faktem, že pacientky vyplňovaly dotazník s pomocí nezávislé osoby.

Při vyhodnocování souvislosti mezi znalostí doporučeného denního příjmu vápníku a adherencí jsme nenalezli žádný statisticky významný vztah.

Rovněž jsme nenalezli žádnou statisticky významnou souvislost mezi adherencí k preventivním vyšetřením (mamografie) a adherencí k léčebnému režimu.

### **3.4.3. Elektronické monitorování pomocí lékovek typu MEMS**

Při vyhodnocování dat z elektronických lékovek MEMS pro nás bylo nejdůležitějším parametrem průměrné pokrytí užití přípravku Caltrate během sledovaného období (tři měsíce). V našem souboru pacientek toto pokrytí činilo 30,1 %.

Dále jsme průměrné pokrytí užití přípravku Caltrate analyzovali po jednotlivých měsících. V prvním měsíci toto pokrytí odpovídalo 26,0 % v dalších dvou měsících 32,5 % a 32,0 %. Domníváme se, že zvýšení adherence k léčbě v druhém a třetím měsíci můžeme částečně přisoudit efektu „white coat compliance“ kdy pacienti zvyšují snahu dodržovat léčebný režim před návštěvou lékaře. (39)

Při porovnání průměrného pokrytí užití přípravku Caltrate během celého sledovaného období (30,1 %) a o víkendech (28,5 %) se potvrdily naše domněnky, že o víkendech, kdy pacienti nemají pravidelný režim, jako během všedních dnů, bude jejich adherence k léčbě nižší. K obdobnému výsledku dospěla studie Mendgena a kol. z roku 2006. Pomocí elektronických lékovek MEMS, domácího a ambulantního monitorování TK (tlaku krve) oscilometrickým zařízením vyhodnocovali DRC (drug regimen compliance) a hodnoty TK u sledovaných pacientů. Studie zahrnovala 62 pacientů, kteří užívali nebo byli převedeni na candersartan/hydrochlorothiazid (16 mg/12,5 mg). Tito pacienti tvořili tři skupiny. 18 pacientů (29 %) bylo normotenzních (skupina A), zbývajících 44 pacientů, jejichž léčba ještě nebyla plně kontrolována, bylo rozděleno do skupin B a C. V případě skupiny B byla DRC pouze pasivně monitorována. U skupiny C byl praktikován DRC intervenční program. Pacienti byli monitorováni po dobu osmi týdnů, po čtyřech týdnech byla provedena kontrola. Všechny tři tyto skupiny se vyznačovaly výrazně vyšším



výskytem vynechaných dávek během víkendu, oproti všedním dnům. Ve studii Mendgena a kol. byly za víkend označovány dny pátek, sobota, neděle a za všední dny byly považovány dny pondělí až čtvrtek. (40) V naší studii byly za víkend považovány pouze dny sobota a neděle, které jsme porovnávali s pokrytím celého období studie.

Vyšší pravděpodobnost vynechání dávky medikace během víkendu oproti všedním dnům uvádí ve svých výsledcích i studie Vrijense a kol. publikovaná v roce 2008. Tato studie dlouhodobě monitorovala pomocí elektronických lékovek MEMS pacienty ve 4. fázi klinických studií. Studie Vrijense a kol. přináší data celkem z 21 klinických studií probíhajících od roku 1989-2006. Celkem zde bylo pomocí elektronických lékovek MEMS analyzováno 4 783 pacientů, kteří užívali jedenkrát denně antihypertenzivní medikaci. Tato antihypertenzivní medikace zahrnovala léčivé přípravky ze skupin sartanů (n = 2088), blokátorů kalciových kanálů (n = 937), ACE inhibitorů (n = 665), betablokátorů (n = 195) a diuretik (n = 155). (41)

V naší studii jsme se také zaměřili na porovnání průměrného pokrytí užití přípravku Caltrate u pacientek s přítomností zažívacích obtíží jako nežádoucího účinku na gastrointestinální trakt a bez nich. Nežádoucí účinky nebo obavy z nich jsou obecně častým důvodem non-adherence. (39) Negativní vliv přítomnosti nežádoucího účinku se projevil i v případě naší studie. U pacientek s přítomností zažívacích obtíží bylo téměř 6x nižší průměrné pokrytí užití přípravku Caltrate než u pacientek bez těchto obtíží.

Dále jsme se v naší studii zaměřili na vynechávání dávek pacienty. Vynechávání dávek může mít několik příčin. V první řadě může být způsobeno zapomenutím (tzv. spontánní), dále může být neúmyslné (nepochopení léčebného režimu nebo neschopnost manipulovat s obalem a lékem), případně může být vynechání dávky úmyslné. (39)

V naší studii jsme vynechávání dávek rozdělili do tří kategorií: jednodenní vynechávání, dvoudenní vynechávání a lékové prázdniny. Tři čtvrtiny (75,5 %) všech vynechání spadalo do kategorie lékových prázdnin, zbývající čtvrtinu tvořilo vynechávání jednodenní (20,1 %) a dvoudenní (4,4 %). Domníváme se, že nejčastější příčinou jednodenního a dvoudenního vynechávání by mohlo být spontánní zapomenutí. V případě lékových prázdnin se s největší pravděpodobností jedná o úmyslné vynechávání, v některých případech může jít i o předčasné ukončení léčby (non-perzistenci). Důvodem tohoto úmyslného vynechávání, případně non-perzistence mohou být nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt nebo nedostatečná motivace k léčbě. (39)

Naše výsledky můžeme opět porovnat se studií Vrijense a kol., která ve svých výsledcích uvádí, že 42 % všech zapomenutých dávek antihypertenzivní medikace tvořilo

vynechání jednodenní, 15 % tvořilo vynechání dávky během jednoho nebo dvou po sobě jdoucích dní, zbylých 43 % spadalo do kategorie lékových prázdnin (tři a více dní bez medikace). (41)

Nejčastější denní dobou užívání přípravku Caltrate v naší studii bylo dopoledne (téměř tři čtvrtiny patientek - 71,4 %). Pětina patientek užívala přípravek večer, zbylé patientky odpoledne. Patientkám bylo doporučeno užívat přípravek Caltrate ve večerních hodinách, případně na noc před spaním, protože přes noc se vápník obsažený v tomto přípravku lépe vstřebává. Tento pokyn dodržela pouze pětina patientek. Domníváme se, že pro patientky je pohodlnější užívat přípravek Caltrate v dopoledních hodinách, protože si toto užívání spojí s nějakou denní aktivitou (čištění zubů, snídaneň, případně užívání jiné medikace). Některé studie dokonce uvádějí, že pacienti, kteří užívají medikaci v ranních a dopoledních hodinách, mají vyšší adherenci než pacienti užívající tuto medikaci v jinou denní dobu. (41,42)

Více než polovina patientek užívala přípravek Caltrate v určitou denní dobu pravidelně. Právě pravidelnost užívání léku, ale celkově i pravidelný životní styl může mít pozitivní vliv na adherenci.

Studie Vrijense a kol. dělí pacienty podle doby užívání medikace do tří skupin na tzv. „morning takers“ (88,5 %), „evening takers“ (6,0 %) a „variable takers“ (5,5 %). Do skupiny „morning takers“ řadí pacienty, kteří užili více než 75 % dávek v rozmezí 3:00 - 15:00. Do skupiny „evening takers“ patří pacienti, kteří užili více než 75 % dávek v rozmezí 15:00 – 3:00. Mezi „variable takers“ se řadí pacienti, kteří nesplňují požadavky předchozích dvou skupin. Dále také ve svých výsledcích uvádí, že skupina „morning takers“ užívá svou medikaci s větší přesností než „evening takers“ a „evening takers“ zase korektněji než „variable takers“. Autoři zde také upřesňují, že k nejčastějšímu opomenutí dávky v případě „morning takers“ docházelo v neděli ráno a v případě „evening takers“ v sobotu večer. (41)

Tato fakta mohou podpořit naši předchozí hypotézu, že užívání medikace v ranních a dopoledních hodinách a celkově pravidelné užívání medikace může mít pozitivní vliv na adherenci.

Větší procento zastoupení „morning takers“ ve studii Vrijense a kol. může mít několik příčin. Časové rozmezí této skupiny je větší oproti časovému rozmezí dopolední periody (6:00 – 12:00) v případě naší studie. Dále je také velká část antihypertenzní medikace, na rozdíl od suplementace vápníkem, doporučována užívat v ranních hodinách.

### **3.4.4. Porovnání výsledků adherence zjištěné metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS**

Porovnání výsledků adherence zjištěných metodou elektronického monitorování a metodou dotazníkového šetření nám přineslo také možnost porovnat výhody a nevýhody metod samotných.

Při porovnání užívání přípravku Caltrate v posledních třiceti dnech byla adherence vypočítaná z vynechaných dávek uvedených pacientkami v dotazníku téměř 100 %. Oproti tomu údaje získané z elektronických lékovek typu MEMS nám udávají, že suplementační léčbou byla pokryta pouze necelá jedna třetina dávek.

Dále jsme porovnávali průměrné užívání přípravku Caltrate během sledovaného období. Všech 15 pacientek v dotazníku uvedlo, že přípravek Caltrate během tohoto období užívaly „velmi často“. Výsledky z elektronických lékovek typu MEMS ale udávají, že „velmi často“ užívalo přípravek pouze 20 % pacientek. Naopak 60 % užívalo přípravek pouze „zřídka“. Zbylá pětina pacientek užívala přípravek „často“ nebo „občas“.

Výsledky naší studie můžeme porovnat s výsledky studie Thirumurthyho a kol. z roku 2012. Tato studie porovnávala výsledky adherence zjištěné metodou elektronického monitorování pomocí lékovek MEMS a metodou vlastní výpovědi u pacientů užívajících antiretrovirovou terapii. Adherence byla sledována po dobu šesti měsíců u 669 dospělých pacientů infikovaných virem HIV. Každý měsíc pacienti navštívili kliniku, kde odevzdali lékovku MEMS, ze které byla stažena data, a vyplnily dotazník zaměřený na vynechávání dávek medikace za posledních 7 dní. Z těchto vynechaných dávek byla vypočtena adherence a porovnána s adherencí za posledních 7 dní získanou z lékovek MEMS. Průměrná sedmidenní adherence měřená metodou dotazníku činila 98,7 % a metodou elektronických lékovek MEMS 86,0 %. Během studie byli pacienti podporováni v adherenci k léčbě pomocí textových sms zpráv. (43)

Vysoká adherence ve studii Thirumurthyho a kol. může být ovlivněna faktem, že sledovaným obdobím bylo pouze 7 dní před návštěvou kliniky. Dále také podpora pomocí textových sms zpráv měla pravděpodobně pozitivní vliv na adherenci. Pacienti také nejspíš přistupují k antiretrovirové terapii zodpovědněji už z podstaty závažnosti samotného onemocnění.

Markantní rozdíly ve výsledcích naší studie zjištěných dvěma odlišnými metodami nám ukazují, jak výsledky zjišťované pouze jednou metodou mohou být zavádějící. Dotazníkové šetření, které je oblíbené zejména pro svoji snadnou aplikovatelnost a

časovou i finanční nenáročnost bylo v případě naší studie zatíženo značnou subjektivitou výpovědi pacientek.

Objektivní výsledky získané metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS jsou spolehlivé a cenné. Ale i tato metoda má jistá úskalí. Například pokud pacient otevře lékovku bez následného užití léčiva. Nelze také zjistit, zda pacient užil správné množství léčiva. Organizační a finanční náročnost této metody znesnadňuje její použití v rozsáhlých studiích s velkým počtem pacientů v běžné klinické praxi. (34)

Adherence k léčbě získaná v naší studii metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS byla znepokojivě nízká. Poukazuje na to, že pacientky pravděpodobně suplementační léčbu podceňují a neuvědomují si její důležitost v celkovém kontextu léčby v kombinaci s antiresorpční medikací. Tento fakt může být impulsem k obdobným studiím a k vynaložení většího úsilí při motivování pacientek k léčbě a k jejich edukaci. Monitorování pomocí lékovek typu MEMS nám umožňuje zaměřit se na konkrétní problematické pacientky a zjistit důvod jejich nedostatečné adherence.

#### **3.4.5. Analýza vztahů mezi výsledky zjištěnými metodou dotazníkového šetření a metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS**

V našem souboru pacientek jsme nenalezli žádný statisticky významný vztah mezi analyzovanými výsledky. Domníváme se, že důvodem může být i malý počet pacientek v analyzovaném souboru ( $n=15$ ).

## 4. ZÁVĚR

Z výsledků získaných metodami dotazníkového šetření a elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS jsme vyvodili následující závěry:

- Výsledky adherence zjišťované dvěma odlišnými metodami byly značně rozdílné.
- Pacientky adherence k suplementační léčbě vápníkem a vitaminem D získanou metodou dotazníkového šetření značně nadhodnocovaly.
- Adherence k suplementační léčbě vápníkem a vitaminem D získaná metodou elektronického monitorování pomocí lékovek typu MEMS byla znepokojivě nízká. Suplementační léčbou bylo pokryto pouze 30 % dávek během sledovaného období.
- Adherence k léčbě byla nižší u pacientek s přítomností zažívacích obtíží.
- Pacientky nejčastěji vynechávaly dávky přípravku Caltrate po dobu 96 hodin a více (tzv. lékové prázdniny).
- Adherence k suplementační léčbě vápníkem a vitaminem D by měla být i nadále sledována a vyhodnocována. Mělo by být vynaloženo větší úsilí k zdůraznění důležitosti suplementační léčby a motivaci pacientek k této léčbě.
- Pro získání objektivnějších výsledků by měla být adherence monitorována kombinací odlišných metod.

## 5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- (1) Reginster JY. Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet* 2007; 370: 632-634
- (2) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 23-57
- (3) Vlček J, Vytřísalová M, a kol. *Klinická farmacie II*. Grada Publishing 2014; 143-155. ISBN 978-80-247-4532-9
- (4) Palička V, Blahoš J, Býma S. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: Osteoporóza. <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-2008-2012/osteoporoza-2011-novelizace.pdf> (cit. 2014-08-27)
- (5) Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 711-719
- (6) Palička V. Vitamin D a jeho role (nejen) v osteologii. *Interní Med* 2011; 13: 383-387
- (7) Wilczek H. Nové poznatky o vitaminu D a jeho metabolitech. *Avicenum* 1978; 9-23
- (8) Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004; 134: 1299-1302
- (9) Norman AW. The history of the discovery of vitamin D and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab* 2012; 61: 199-206
- (10) Sochorová K, Bartůňková J. Vitamin D a imunitní systém – teorie a vlastní zkušenosti. *Interní Med* 2007; 1: 28–30
- (11) Žamboch J. Vitamíny. Grada Publishing 1996; 63-68. ISBN 80-7169-322-7
- (12) Kulda V. Metabolizmus vitaminu D. *Vnitř Lék* 2012; 58: 400-404
- (13) Fragner J, a spol. Vitamíny, jejich chemie a biochemie. Nakladatelství Československé akademie věd 1961; 508-509
- (14) Vyskočil V. Vitamin D. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25: 72-75
- (15) Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. *Dermatol Ther* 2010; 23: 2-12
- (16) Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, et al. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006; 372: 33-42

- (17) Novosad P, Hrdý P, Fojtík P. Vitamin D – současný stav poznání, účinku a významu v humánní medicíně. *Osteol Bull* 2011; 16: 87-95
- (18) Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of  $1\alpha,25(\text{OH})_2$  vitamin  $\text{D}_3$ : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543-559
- (19) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78: 1193-1231
- (20) Ganong W. Přehled lékařské fyziologie. Galén 2005; 389-402. ISBN 80-7262-311-7
- (21) Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology. Saunders 2000; ISBN 0-7216-8677-x
- (22) Rhoades R, Bell D. Medical physiology: principles for clinical medicine. Lippincott William & Wilkins, Wolters Kluwer business 2013; 664-675. ISBN 978-1-60913-427-3
- (23) Wimalawansa SJ. Vitamin D in the new millennium. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 4-15
- (24) Mareth T. Nedostatek vitamínu D ve stáří. *Interní Med* 2004; 2: 59-60
- (25) Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281
- (26) Palička V. Vitamin D: skeletální a extraskeletální účinky. *Med praxi* 2013; 10: 199-202
- (27) Slíva J. Vitamin D významný nejenom v metabolismu kalcia. *Remedia* 2013; 23: 278-281
- (28) Blažková Š, Vytřísalová M, Vlček J. Osteoporóza: léčebně-preventivní opatření. *Remedia* 2006; 16: 354-361
- (29) Bischoff-Ferrari HA. Which vitamin D oral supplement is best for postmenopausal women? *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 251-257
- (30) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-666
- (31) Kärkkäinen M, Tuppurainen M, Salovaara K, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in women aged 65-71 years: a 3-year randomized population-based trial (OSTPRE-FPS). *Osteoporos Int* 2010; 21: 2047-2055

- (32) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315-322
- (33) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: Abstract
- (34) Ládová K, Vytřisalová M, Vlček J. Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou. *Osteol Bull* 2013; 18: 15-20
- (35) Vytřisalová M. Výzkumná skupina compliance a souvisejících aspektů. <http://portal.faf.cuni.cz/Groups/Compliance-related-outcomes/> (cit. 2014-7-5)
- (36) Sanfelix-Genovés J, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltran D, et al. Determinant factors of osteoporosis patients' reported therapeutic adherence to calcium and/or vitamin D supplements: a cross-sectional, observational study of postmenopausal women. *Drugs Aging* 2009; 26: 861-869
- (37) Reymondier A, Caillet P, Abbas-Chorfa F, et al. MENOPOST - calcium and vitamin D supplementation in postmenopausal osteoporosis treatment: a descriptive cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 559-566
- (38) Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: Abstract
- (39) Vytřisalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009; 19: 225-230
- (40) Mengden T, Vetter H, Tousset E, et al. Management of patients with uncontrolled arterial hypertension - the role of electronic compliance monitoring, 24-h ambulatory blood pressure monitoring and Candesartan/HCTZ. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 36
- (41) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114-1117
- (42) Vytřisalová M, Češka R. Jak podpořit adherenci k farmakologické léčbě. *Remedia* 2009; 19: 246-250
- (43) Thirumurthy H, Siripong N, Vreeman RC, et al. Differences between self-reported and electronically monitored adherence among patients receiving antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *AIDS* 2012; 26: 2399-2403



## 6. PŘÍLOHY

### 6.1. DOTAZNÍK

Nová lékovka (obal) na přípravek Caltrate, kterou jste dostala u lékaře, Vám připadá:

- ☐ bezproblémová  
☐ problematická Proč? \_\_\_\_\_

Kolik přípravků s vápníkem jste již vyzkoušela? \_\_\_\_\_ (přibližně)

Vyvolávají u Vás přípravky s vápníkem zažívací obtíže?

- ☐ ano Jak často? \_\_\_\_\_  
☐ ne

Jak často jste užívala přípravek Caltrate poslední 3 měsíce?

- ☐ velmi často (více než 75 % dnů)  
☐ často (51–75 % dnů)  
☐ občas (25–50 % dnů)  
☐ zřídka nebo vůbec (do 25 % dnů)

Kolikrát jste za poslední měsíc vynechala tabletu Caltrate? \_\_\_\_\_

Znáte celkový doporučený denní příjem vápníku, kterého byste měla dosáhnout? ☐ ano Uveďte: \_\_\_\_\_

☐ ne

Podstoupila jste již někdy mamografii (vyšetření prsu pro včasný záchyt nádoru)?

- ☐ ano Kolikrát? \_\_\_\_\_  
☐ ne

Děkujeme za spolupráci!
-------------------------

## 6.2. VYJÁDRĚNÍ ETICKÉ KOMISE

1

### Zápis ze schůze Etické komise při Pardubické krajské nemocnici, a. s. ze dne 22. 2. 2013 (15.00 h)

Přítomni: MUDr. Josef Hájek, CSc., Mgr. Jaroslav Procházka, Mgr. Jana Škvrňáková, Ph.D.,  
MUDr. Marek Sychra, MUDr. David Stuchlík, MUDr. Zuzana Kala Grofová  
Anna Němcová, MUDr. Jan Mejzlík, Ph.D.,

Omluveni: doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., JUDr. Josef Rokos, MUDr. Petr Formánek,

Schůzi zahájil a řídil MUDr. Josef Hájek, CSc.

Sekretářka EK seznámila členy s korespondencí se SÚKL a multicentrickými etickými komisemi za období 21. 1. 2013 – 22. 2. 2013.

412/22.2.2013

PharmDr. Magda Vytřísalová, Ph.D., Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzita Karlova v Praze, požádala členy EK o schválení výzkumného projektu s názvem **Adherence u postmenopauzálních žen s rizikem osteoporotické zlomeniny. Léky ve speciálním obalu.**

Cíle studie:

- Měřit a analyzovat non-adherenci k suplementaci vápníkem/vitaminem D u postmenopauzálních žen s rizikem osteoporotické zlomeniny
- Identifikovat faktory, které s non-adherencí souvisí
- Analyzovat přínos jednotlivých metod měření adherence a možnosti uplatnění v běžné klinické praxi

Byly předloženy dokumenty:

- Protokol projektu
- Uspořádání studie - schematicky
- Informace pro pacienta a informovaný souhlas

Spoluřešitelé:

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Osteocentrum, Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF a FN HK

MUDr. Tomáš Hála, Osteologické centrum Pardubické krajské nemocnice, a.s.

Členové EK předložený výzkumný projekt jednomyslně bez připomínek – v souladu s ICH GCP – schválili.

V Pardubicích 22. 2. 2013

Zapsala: Ivana Faiklová

Předběžný termín příští schůze etické komise: 15. 3. 2013

**Etická komise**  
při Pardubické krajské nemocnici, a.s.  
Kýševská 44  
532 03 Pardubice

MUDr. Josef Hájek, CSc.

předseda Etické komise při Pardubické krajské nemocnici, a. s.